

ORATIE

Janneke van de Wijgert was op 1 November 2018 door het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht benoemd als hoogleraar bij de Faculteit Geneeskunde met als taakopdracht 'Epidemiologie van infectie- en immunologische ziekten'. Deze inaugurele rede is uitgesproken op 23 mei 2022 om dit heugelijke feit te vieren.

[Dia 1: Titel] **Het vrouwelijke microbioom: van kennis vergaren naar toepassen.**

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collega's, beste familie en vrienden, waarde toehoorders hier in de zaal en online,

Mijn wetenschappelijke loopbaan is nogal atypisch verlopen, maar vanaf het allereerste begin werd mijn aandacht getrokken door infectie en immuniteit. Zelfs nu – ruim 30 jaar later – ben ik nog steeds gefascineerd door die onderwerpen.

Vlak voordat ik medische biologie ging studeren aan de Universiteit van Utrecht werd het humaan immunodeficiëntie virus – oftewel het hiv-virus - ontdekt, en in mijn eerste studiejaar kwam een hiv-test beschikbaar. Terwijl ik naar de aankondiging in het achtuurjournaal zat te kijken besloot ik dat ik aan die epidemie wilde gaan werken. De opleiding medische biologie - die later omgevormd is tot de opleiding biomedische wetenschappen – leidde ons destijds vooral op om laboratoriumonderzoek te gaan doen. Een hele goede basis, maar toch niet precies wat ik zocht. Tijdens een microbiologie stage aan *Emory University* in de stad Atlanta in de Verenigde Staten kwam ik voor het eerst in aanraking met epidemiologen. Zij werkten bij de *Centers for Disease Control and Prevention* in diezelfde stad, en van het soort werk wat zij deden werd ik enthousiast. [Dia 2: UCB, UCSF] Omdat er destijds nog niet veel mogelijkheden waren om in Nederland epidemiologie te studeren vertrok ik naar de Universiteit van Californië: ik deed mijn opleiding op de Berkeley campus en werkte als onderzoeksassistent op de San Francisco campus. Inmiddels kwamen er berichten uit Afrika dat hiv zich daar als een lopend vuur verspreidde in de algemene bevolking, in tegenstelling tot de epidemieën in Europa en Noord-Amerika die veel geconcentreerder waren gebleven. Via mijn Berkeley promotoren Professor Arthur Reingold en Professor Nancy Padian, wijlen Professor David Katzenstein van *Stanford University*, en *University of Zimbabwe* mentoren Professor Zvavahera Chirenje en Professor Mike Mbizvo, kreeg ik de mogelijkheid om een onderzoek naar hiv in vrouwen op te gaan zetten in Zimbabwe. In 1994 vertrok ik voor 5 jaar naar Zimbabwe.

[Dia 3: Hiv-mortaliteit over de tijd] Het dieptepunt van de hiv-epidemie in Afrika-beneden-de-Sahara was precies in de jaren dat ik er woonde. Heel veel mensen raakten geïnfecteerd, en overleden vaak binnen een paar jaar omdat er nog geen vaccins of medicijnen waren. Vrouwen gaven het virus soms door aan hun kinderen tijdens de zwangerschap, geboorte, of het geven van borstvoeding. Vandaag de dag is er nog steeds geen vaccin en ook geen medicijnen die de infectie kunnen genezen, maar in 1996 was er wel een doorbraak: er was ontdekt dat cocktails van medicijnen die elk op een andere manier het hiv-virus onderdrukken – de zogenaamde hiv-remmers - levensreddend waren. Ik kan me de uitgelaten sfeer vanwege dit goede nieuws op de Internationale AIDS Conferentie in Vancouver nog goed herinneren. Hiv-remmers konden ook de overdracht van het virus van moeder op kind voorkomen. Helaas duurde het nog 7 jaar – tot 2003 - voordat de internationale gemeenschap grootschalige financiering beschikbaar stelde voor hiv-remmers in Afrika en andere lage inkomenslanden. Mijn latere Nederlandse mentoren wijlen Professor Joep Lange en Professor Peter Reiss van het Amsterdam UMC hebben daar een belangrijke rol in gespeeld.

[Dia 4: Zimbabwe, UZ-UCSF] De groep Amerikaanse en Zimbabwaanse onderzoekers waar ik in de tweede helft van de jaren '90 deel van uitmaakte, alsook andere onderzoeksgroepen, merkten op dat Afrikaanse vrouwen vaker en op jongere leeftijd geïnfecteerd raakten dan mannen. Ook nu nog is

één op de vier nieuwe hiv-infecties in Afrika-beneden-de-Sahara in jonge vrouwen in de leeftijd van 15-24 jaar. Een aantal redenen daarvoor werden al snel duidelijk. Vrouwen waren veelal financieel afhankelijk van mannen en hadden vaak weinig te zeggen over wanneer en met wie ze het bed deelden, en of er dan wel of niet een condoom werd gebruikt. Veel vrouwen wilden zwanger worden en liepen daarbij het risico om ook hiv op te lopen omdat er geen middelen waren die het hiv-virus konden tegenhouden maar een zwangerschap niet in de weg stonden. Weer andere vrouwen hadden te maken met huiselijk en seksueel geweld. De impact van de hiv-epidemie op Afrikaanse vrouwen was en is dramatisch, maar een lichtpuntje is wel dat veel van dit verborgen onrecht door de epidemie zichtbaar is geworden.

[Dia 5: Hiv-infectie vrouwen] Intussen richtte mijn eigen onderzoek zich op de potentiële biologische redenen waarom vrouwen kwetsbaarder zijn voor hiv dan mannen. Om dit onderzoek goed uit te kunnen leggen zal ik u eerst kort wat vertellen over hoe het hiv-virus vrouwen infecteert. Een virus moet een cel binnendringen en de mechanismes van die cel overnemen om te kunnen overleven en vermenigvuldigen. Het hiv-virus doet dat in cellen van het menselijke immuunsysteem. Die cellen vind je in het bloed, het lymfatische systeem, en in weefsels verspreid door het hele lichaam. Het hiv-virus kan die cellen niet zomaar van buitenaf bereiken want de menselijke verhoorde huid is moeilijk doordringbaar. Echter, de urogenitale, maagdarms-, en luchtwegstelsels staan in open verbinding met de buitenwereld en zijn bedekt met slijmvliezen in plaats van huid. Die slijmvliezen zijn kwetsbaarder. Op deze dia laat ik zien hoe vrouwen normaalgesproken beschermd worden tegen het hiv-virus wat via de vagina het lichaam probeert binnen te dringen. Het virus komt dan eerst een plakkerige slijmlaag tegen. Er zitten op en in die slijmlaag gezonde bacteriën die veel melkzuur en antimicrobiële stoffen produceren. Daarna volgen meerdere lagen epitheelcellen die stevig aan elkaar vast zitten. Mocht het virus toch door de slijm- en epitheelcellen heen komen dan zal het immuuncellen tegenkomen. Die cellen zullen normaalgesproken veel micro-organismen opruimen, maar in het geval van hiv, kunnen ze juist geïnfecteerd raken en het virus verder het lichaam in vervoeren via de lymfe en het bloed. Mijn promotieonderzoek richtte zich op factoren die deze natuurlijke barrières kunnen verzwakken. Er waren al aanwijzingen dat vrouwen met de ziekte bacteriële vaginose, waarbij te weinig gezonde en te veel ongezonde vaginale bacteriën aanwezig zijn, vaker het hiv-virus opliepen. Dit was een zorgwekkende bevinding, want ongeveer 1 op de 3 of 4 vrouwen in Afrika-beneden-de-Sahara heeft bacteriële vaginose. Mijn promotieonderzoek en grotere prospectieve studies door mijzelf en anderen hebben de verbanden tussen verschillende urogenitale infecties en incidentie hiv-infectie bevestigd, en de onderliggende mechanismen ontrafeld, waarover later meer.

[Dia 6: Pop Council setting] In 1999 vertrok ik van Zimbabwe naar New York. Ik ging daar werken bij de Population Council, in de groep van Beverly Winikoff. De Population Council was in 1952 opgericht door John D. Rockefeller III met als doel om de snelle wereldbevolkingsgroei beter te begrijpen. De missie van de Population Council werd echter steeds breder, en omvat nu ook zo'n beetje alles wat met seksuele en reproductieve gezondheid en vrouwenemancipatie te maken heeft. [Dia 7: Pop Council team] Ik vertelde eerder al dat vrouwen in het begin van de hiv-epidemie weinig middelen hadden om zichzelf tegen het hiv-virus te kunnen beschermen, en de Population Council was een programma gestart met als doel om daar verandering in te brengen. Ik werd de coördinator van dat programma. We onderzochten een veelbelovend hiv-preventie product voor vrouwen in klinische trials in Zuid-Afrika en Thailand maar helaas zonder succes. [Dia 8: Rwanda setting] Vanaf 2003 heb ik deze lijn van onderzoek voortgezet vanuit mijn nieuwe baan bij het *Amsterdam Institute for Global Health and Development* of AIGHD, een stichting die geaffilieerd is met het Amsterdam UMC en waar wijlen Professor Joep Lange aan het roer stond. AIGHD kreeg subsidies om Rwandese en Oegandese promovendi op te leiden binnen onze hiv, malaria, en tuberculose projecten in die landen. Daarnaast kreeg ik subsidies van de *International Partnership for Microbicides* of IPM en de *European Developing Countries Clinical Trials Partnership* om samen met Rwandese collega's de onderzoekskliniek 'Rinda Ubuzima' op te zetten in de hoofdstad Kigali, met als belangrijkste doel om

ook in Rwanda hiv-preventie onderzoek in vrouwen te gaan uitvoeren. [Dia 9: Rinda Ubuzima team] Ik heb 14 jaar lang met veel plezier aan de lopende band klinische trials en andere studies uitgevoerd samen met het Rinda Ubuzima team. [Dia 10: CIDI-team] In diezelfde periode gingen AIGHD-collega's en ik ook samenwerken met het CIDI-team van de Katholieke Universiteit van Mozambique in Beira en met Amerikaanse collega's van FHI 360. Zowel Rinda Ubuzima als CIDI maakten deel uit van wereldwijde netwerken van onderzoeksklinieken die allemaal meededen aan hiv-preventie trials in vrouwen. [Dia 11: IPM, dapivirine ring, AVAC-pipeline] Na vele tegenslagen is het netwerk onder leiding van IPM er dit jaar in geslaagd om een vaginale ring goedgekeurd te krijgen die een maandlang gedragen kan worden en dan de hiv-remmer dapivirine afgeeft. De mate van bescherming is helaas nog niet optimaal. IPM, de Population Council en anderen werken daarom nog steeds aan vervolproducten die nog gebruiksvriendelijker of effectiever zijn, zoals ringen die 3 maanden meegaan, ringen waar andere of meerdere hiv-remmers inzitten, en ringen waar zowel hiv-remmers als hormonen inzitten om zowel hiv-preventie als anticonceptie te bewerkstelligen. Al deze ringen zijn een voorbeeld van het gebruik van hiv-remmers ter preventie van een hiv-infectie, wat ook wel *pre-exposure prophylaxis* of PrEP wordt genoemd. In 2012 waren al PrEP pillen op de markt gekomen, en in 2021 een PrEP injectie die 2 maanden bescherming biedt. De PrEP ringen zijn speciaal voor vrouwen ontwikkeld, en PrEP pillen en injecties kunnen door zowel mannen als vrouwen gebruikt worden. We zijn dus eindelijk zover – na zo'n 30 jaar lobbyen en onderzoek doen – dat we vrouwen en meisjes een aantal hiv-preventie opties kunnen aanbieden, maar om de hiv-incidentie verder omlaag te brengen moeten deze opties wel op grote schaal beschikbaar komen en gebruikt gaan worden. Daar zitten nog veel uitdagingen maar een begin is gemaakt. [Dia 12: Global Campaign for Microbicides] Ik had het voorrecht om de afgelopen 25 jaar een bescheiden bijdrage hieraan te mogen leveren, en onderdeel uit te mogen maken van een hele grote, diverse, internationale groep mensen die hun hart en ziel hebben gegeven voor deze zaak. Ik heb van deze ervaringen geleerd dat activisme en wetenschap elkaar versterken, en dat capaciteitsopbouw via internationale samenwerking op basis van gelijkwaardigheid weliswaar veel wederzijds vertrouwen, tijd, en energie kost maar wel degelijk vruchten afwerpt.

[Dia 13: Microbioom hele lichaam] Naast mijn internationale hiv-onderzoek richtte mijn werk bij AIGHD, en later ook bij de Universiteit van Liverpool en het UMC Utrecht, zich steeds meer op het humane microbiom. Een microbiom is een gemeenschap van micro-organismen, met name bacteriën, virussen inclusief bacteriofagen, en schimmels, die gewoonlijk in een bepaald habitat samenleven. Zo'n habitat kan water of grond zijn, maar ook het menselijk lichaam. Onze lichamen bevatten meerdere microbiom habitats, zoals de vagina en baarmoeder, maar ook de urinewegen, het maag-darmstelsel, de luchtwegen, en de huid. Alles bij elkaar zitten er in en op het menselijk lichaam minstens net zoveel cellen van micro-organismen als humane cellen. Het immuunsysteem probeert in alle habitats de hoeveelheid micro-organismen, alsook de balans tussen nuttige en potentieel schadelijke micro-organismen, optimaal te houden.

Tijdens mijn promotieonderzoek hadden we niet alle micro-organismen in de vagina kunnen bekijken. Intussen hadden nieuwe moleculaire technieken een vlucht genomen, met name *next generation sequencing*. Deze technieken maken het mogelijk om al het genetische materiaal in één monster, zoals een wattenstaaf, te analyseren, waaronder het genetisch materiaal van alle aanwezige micro-organismen. Vanaf ongeveer 2005 werd het mogelijk om deze technieken op grotere schaal toe te passen wat een wereldwijde explosie van humane microbiom studies heeft veroorzaakt.

Wanneer een microbiom niet goed in balans is dan spreekt men van dysbiose. Het is echter moeilijk om het begrip dysbiose te definiëren omdat er grote verschillen zijn in wat 'on gezond' genoemd kan worden tussen microbiom habitats, en binnen één habitat onder verschillende omstandigheden, en omdat er vaak sprake is van een glijdende schaal in plaats van een afkappunt. U zult waarschijnlijk weleens gehoord hebben dat 'het microbiom' zoveel mogelijk verschillende bacteriën hoort te

bevatten; het is belangrijk om u dan te realiseren dat men in die context het darmmicrobioom bedoeld. Gezonde darmen horen inderdaad vol te zitten met allerlei soorten micro-organismen die verschillende nuttige functies uitoefenen, zoals het verteren van verschillende soorten voedsel. Het microbioom van de vagina en baarmoederhals, het zogenaamde cervicovaginale microbioom, bevat ook veel bacteriën, maar minder veel en minder divers dan de darm. In de interne organen zoals baarmoeder, blaas en longen horen normaalgesproken niet veel micro-organismen te zitten, en als dat wel het geval is spreekt men respectievelijk van een baarmoeder-, blaas-, of longontsteking. Deze veelvoorkomende aandoeningen zou je dus ook dysbiotisch kunnen noemen.

[Dia 14: VMB + UMB] Ik ging samenwerken met laboratoria van TNO Zeist, de GGD Amsterdam, het Amsterdam UMC, de Universiteit van Liverpool, en het UMC Utrecht. De microbioomdata die wij de afgelopen jaren samen hebben verzameld en geanalyseerd hebben veel bijgedragen aan de kennis die er nu is over het cervicovaginale en urinewegmicrobioom van vrouwen. Kort samengevat weten we nu dat beide habitats, die via het perineum met elkaar en met het rectum in verbinding staan, vooral lactobacillen bevatten en met name twee lactobacilsoorten: *Lactobacillus crispatus* en *Lactobacillus iners*. Alle urogenitale lactobacilsoorten hebben gemeenschappelijk dat ze geen ontsteking veroorzaken en niet invasief worden, maar inmiddels weten we dat *Lactobacillus crispatus* het 'gezondst' is en *Lactobacillus iners* het 'minst gezond'. *Lactobacillus crispatus* bacteriën produceren veel melkzuur en antimicrobiële stofjes waardoor andere micro-organismen moeite hebben om zich te vestigen, en groeien zelf ook op een gecontroleerde manier. *Lactobacillus iners* is veel minder goed in staat om andere bacteriën te weren, groeit uit tot grotere hoeveelheden, en produceert in de aanwezigheid van andere bacteriën een stofje – inerolysine genaamd – wat schadelijk kan zijn. De meest voorkomende dysbiose van het cervicovaginale microbioom is de al eerdergenoemde ziekte bacteriële vaginose. Het microbioom bestaat dan uit een diverse en zeer dichtbevolkte gemeenschap van verplicht anaerobe bacteriën die niet tegen zuurstof kunnen – de zogenaamde BV-anaeroben. Belangrijke zijn *Gardnerella* soorten, *Prevotella* soorten, en *Fannyhessea vaginae*, maar er zijn nog tientallen anderen. Deze BV-anaeroben maken bijna altijd onderdeel uit van een diverse gemeenschap en zullen zelden in hun eentje het microbioom domineren. *Gardnerella* is een uitzondering op die regel. *Gardnerella*-soorten lijken een belangrijke rol te spelen in het ontstaan van bacteriële vaginose en sommige *Gardnerella*-soorten maken biofilms of lysines. Een ander type dysbiose wordt veroorzaakt door de uitgroei van een derde groep urogenitale bacteriën die ik pathobionten zal noemen. Dit zijn facultatief anaerobe bacteriën die verschillende zuurstofgehalten kunnen tolereren. De meeste artsen zullen ze herkennen als bacteriën die ziekenhuisinfecties en levensbedreigende infecties in pasgeboren baby's kunnen veroorzaken. In het cervicovaginale microbioom gaat het vooral om Grampositieve *Streptococcus* soorten, maar soms ook Gramnegatieve bacteriën zoals *E. coli* en *Klebsiella*. In de urinewegen gaat het vooral om die Gramnegatieve pathobionten, maar bij postmenopauzale vrouwen zien we ook veel Grampositieve pathobionten. Lactobacillen gedijen namelijk het best bij een hoge oestrogeenspiegel, en wanneer die spiegel gaat dalen in de menopauze worden de lactobacillen in beide habitats vervangen door BV-anaeroben en pathobionten. Sommige bacteriële pathobionten, alsook *Candida* schimmels, lijken het zure milieu wat door lactobacillen wordt gecreëerd heel goed te kunnen tolereren, in tegenstelling tot BV-anaeroben. Ze komen minder vaak voor dan BV-anaeroben, en meestal in minder grote hoeveelheden, maar zijn toch potentieel belangrijk omdat ze zelfs in kleine hoeveelheden ontsteking kunnen veroorzaken of invasief kunnen worden.

[Dia 15: RUTI] U vraagt zich misschien af waarom deze nieuwe microbioomkennis belangrijk is. Ten eerste komen zowel vaginale infecties als blaasontstekingen heel veel voor, en keren ze bij sommige vrouwen – met name postmenopauzale vrouwen – steeds weer terug. In Nederland horen deze infecties bij de meest voorkomende aandoeningen die door huisartsen worden gezien. Door de nieuwe microbioomkennis weten we nu o.a. dat niet alle lactobacillen even gezond zijn, dat BV-anaeroben en pathobionten verschillende soorten dysbiose veroorzaken, en dat blaasontstekingen bij postmenopauzale vrouwen door een groter aantal pathobionten kunnen worden veroorzaakt dan

bij premenopauzale vrouwen. [Dia 16: Complicaties] Ten tweede is dysbiose in beide habitats geassocieerd met een aantal ernstige complicaties. Potentieel schadelijke cervicovaginale bacteriën kunnen door de baarmoederhals in de baarmoeder, eileiders, of nog verder in de buikholte terecht komen, en potentieel schadelijke urinewegbacteriën in de nieren of in het bloed. Dit kan de levensbedreigende ziektes *pelvic inflammatory disease* of sepsis veroorzaken. Ik vertelde u al eerder over de links tussen cervicovaginale dysbiose en hiv-infectie en er is ook een link met andere seksueel overdraagbare pathogenen, waaronder oncogene humane papillomavirussen die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. Daarnaast kunnen cervicovaginale bacteriën onvruchtbaarheid veroorzaken, en in zwangere vrouwen een miskraam of vroeggeboorte. Urogenitale, darm of huidbacteriën kunnen door de moeder overgedragen worden aan hun pasgeboren baby die er neonatale sepsis van kan krijgen en daar zelfs aan kan overlijden. Dat laatste gebeurt helaas op grote schaal in lage-inkomenslanden, maar ook nog weleens in Nederland. Tenslotte kunnen urineweg-bacteriën nierstenen, incontinentie, of blaaskanker veroorzaken. Nadat wij en andere groepen wereldwijd het cervicovaginale en urineweg-microbioom in kaart hadden gebracht, werd het dus tijd om het onderzoek te gaan richten op deze potentiële complicaties, en op nieuwe diagnostiek en interventies.

[Dia 17: UoL] Intussen was ik in 2012 tot hoogleraar benoemd aan de Universiteit van Liverpool in Engeland, en in 2018 ook in het UMC Utrecht. Tijdens mijn verblijf in Engeland zouden mijn promovendi en ik, samen met collega's in Engeland, Nederland, en België, een belangrijke bijdrage leveren aan het ontrafelen van de mechanismen die de links tussen cervicovaginale dysbiose en kwetsbaarheid voor hiv konden verklaren. [Dia 18: Mechanisme dysbiose-hiv] Het was al eerder bekend dat lactobacillen, en met name *Lactobacillus crispatus*, goed zijn in het produceren van grote hoeveelheden melkzuur en dat vrouwen met anaerobe dysbiose minder melkzuur in hun cervicovaginale milieu hebben. Hierdoor kunnen meer soorten micro-organismen – inclusief het hiv-virus – in dat milieu overleven. Onze *genomics*, *proteomics*, en immunologische metingen suggereerden dat vrouwen met dysbiose daarnaast ook een bacterieel metaboliëtenprofiel hebben wat minder antimicrobieel is, een dunnere en minder plakkerige slijmlaag, verzwakte epitheellagen, en cervicovaginale ontstekingen. Het hiv-virus zou in deze vrouwen zich dus makkelijker via het lumen door de slijm- en epitheellagen heen kunnen bewegen, en daaronder meer immuuncellen aantreffen om te kunnen infecteren.

We onderzochten ook de potentiële rol van cervicovaginale dysbiose in het ontstaan van baarmoederhalskanker. Zoals gezegd wordt die kanker veroorzaakt door een persisterende infectie met een oncogeen humaan papillomavirus, maar cervicovaginale dysbiose zou een additionele trigger op het carcinogene pad kunnen zijn. Cross-sectionele studies hadden een verband gevonden tussen dysbiose en voorstadia van kanker. Of dat verband causaal zou kunnen zijn bleek echter moeilijk te ontrafelen. Wij zagen in een longitudinale studie dat sommige vrouwen met dysbiose humane papillomavirussen minder goed konden klaren, en dus inderdaad een verhoogde kans hadden om uiteindelijk kanker te ontwikkelen, maar dat bij andere vrouwen de dysbiose pas ontstond nadat de voorstadia van kanker waren ontstaan. Dit is een goed voorbeeld van het belang van longitudinale studies waarin deelnemers gevolgd worden in de tijd. Het wordt dan pas duidelijk in welke volgorde blootstellingen en biomedische processen plaatsvinden.

[Dia 19: Vroeggeboorte] Kinderen die te vroeg geboren worden hebben daar vaak hun hele leven lang last van. Er zijn meerdere oorzaken voor vroeggeboorte bekend, en het vermoeden is dat de aanwezigheid van infectie of ontsteking in het geboortekanaal er één van is. Het is echter nog nooit goed gelukt om dat te bewijzen, zelfs niet met behulp van *next generation sequencing*, omdat tijdens de zwangerschap geen samples afgenomen kunnen worden in de baarmoeder en baarmoederhals. Vroeggeboorte studies tot nu toe hebben zich dus beperkt tot het vaginale microbiom, ook al is het waarschijnlijk dat niet alle vaginale bacteriën zich even makkelijk naar boven bewegen of zich in de baarmoeder vestigen. Deze vaginale microbiom studies hadden gevonden dat vrouwen met een

Lactobacillus crispatus-gedomineerd microbioom de kleinste kans op een vroeggeboorte hadden, maar de bevindingen voor *Lactobacillus iners*, BV-anaeroben en pathobionten liepen uiteen. Gynaecologen in het *Liverpool Women's Hospital* wilden dit ook in Liverpool gaan onderzoeken en vroegen mij hen te helpen. De meeste microbioom-onderzoeken tot dan toe hadden alleen gekeken naar de proportionele microbioom-samenstelling, dus bijvoorbeeld welk percentage van alle aangetroffen bacteriën bestond uit bepaalde lactobacilsoorten. Wij berekenden echter ook de kwantitatieve bacterie-concentraties, en zagen dat de totale vaginale bacterie-concentratie voorspellend was voor vroeggeboorte. Dit spreekt eerdere bevindingen niet tegen aangezien *Lactobacillus crispatus* het best in staat lijkt te zijn om de totale bacterie-concentratie te begrenzen. Onze resultaten moeten nog bevestigd worden door anderen, maar het lijkt erop dat de hoeveelheid bacteriën er toe doet terwijl die tot dan toe bijna nooit gemeten werd. Momenteel onderzoek ik samen met gynaecologen in het UMC Utrecht het baarmoeder-microbiom in vrouwen die in-vitrofertilisatie ondergaan. Zoals we hadden verwacht is de concentratie bacteriën in de baarmoeder veel lager dan in de vagina en baarmoederhals, maar treffen we wel dezelfde bacteriesoorten aan, aangevoerd door lactobacillen. Ook hier lijkt weer te gelden dat *Lactobacillus crispatus* geassocieerd is met een goede uitkomst, in dit geval een succesvolle zwangerschap en geboorte na in-vitrofertilisatie.

[Dia 20: Diagnostiek] Helaas is het op dit moment moeilijk om vrouwen met een hardnekkig verstoord urogenitaal microbiom goed te diagnosticeren en behandelen. In Nederland is diagnostiek voor vaginale infecties beperkt beschikbaar. Sommige gespecialiseerde laboratoria kunnen een *Gardnerella* kweek of microscopie doen, maar beiden zijn suboptimaal. Diagnostiek voor blaasontstekingen is wel voorhanden. In centrale laboratoria worden o.a. urinekweken of geavanceerde moleculaire testen die het genetische materiaal van micro-organismen in urine kunnen aantonen uitgevoerd, en huisartsen hebben eenvoudige urine dipsticks en dipslides tot hun beschikking. Zoals eerder besproken worden blaasontstekingen bij postmenopauzale vrouwen echter lang niet altijd door *E. coli* veroorzaakt zoals bij premenopauzale vrouwen, terwijl veel diagnostiek daar wel vanuit gaat. Daarnaast moeten urinekweken lang incuberen, kunnen testen waar grote apparaten voor nodig zijn in een beperkt aantal laboratoria gedaan worden, en zijn urine dipstick en dipslide testen minder gevoelig dan moleculaire testen. In de afgelopen jaren zijn een aantal moleculaire testen die snel één of meerdere micro-organismen tegelijkertijd kunnen aantonen, en die met een klein apparaatje uitgevoerd kunnen worden, op de markt gekomen. Echter, de testen zijn duur en produceren soms te veel informatie, inclusief informatie waar artsen zich geen raad mee weten. Een in mijn ogen bijkomend probleem is dat diagnostiek vaak in te beperkte mate wordt ingezet. Bijvoorbeeld, vrouwen met een risicovolle zwangerschap worden te weinig of te onvolledig gescreend voor urogenitale infecties of dysbiose terwijl dat een goede preventie strategie zou kunnen zijn om complicaties te voorkomen. Vrouwen met klachten worden vaak ook niet getest. In plaats daarvan schat de arts in welke antibioticum- of antischimmelkuur vermoedelijk wel effect zal hebben: als de eerste kuur niet werkt dan wordt een volgende kuur uitgeprobeerd. In veel lage-inkomenslanden, waar zowel artsen als diagnostische testen nauwelijks beschikbaar zijn, worden de *syndromic management* richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie toegepast: patiënten krijgen meerdere antimicrobiële medicijnen tegelijkertijd toegediend om alle pathogenen die een bepaalde klacht zouden kunnen veroorzaken af te dekken. Wij en anderen hebben aangetoond dat dit soort behandelstrategieën zonder diagnostiek vooral bij vrouwen leiden tot gemiste infecties maar ook tot verkeerd gebruik van antimicrobiële middelen, waar weer antimicrobiële resistentie uit voort kan komen. Naar mijn mening weten we inmiddels voldoende over het urogenitale microbiom en urogenitale pathogenen om de diagnostiek te kunnen verbeteren. De point-of-care moleculaire testen zijn een goed begin, maar deze moeten nog beter afgestemd worden met de klinische praktijk. Daarnaast zijn goedkope, nauwkeurige sneltesten nodig die artsen, verpleegkundigen of patiënten zelf kunnen uitvoeren zonder apparatuur, inclusief sneltesten die alle micro-organismen die een bepaald symptoom kunnen veroorzaken tegelijkertijd kunnen detecteren.

[Dia 21: Behandeling] Behandelingen van urogenitale infecties bestaan uit antibiotica of antischimmel medicijnen. Deze werken op de korte termijn goed, tenzij er sprake is van resistentie, maar de infecties komen op de langere termijn vaak terug. Wij hebben het effect van metronidazol, het meest gebruikte antibioticum voor bacteriële vaginose, bekeken met *next generation sequencing*, en zagen dat de gebruikelijke dosering en behandelduur weliswaar de totale concentratie BV-anaeroben bij bijna alle patiënten verlaagde maar bij slechts een enkeling terugbracht tot nul. We zagen ook dat metronidazol weinig effect had in vrouwen die veel *Gardnerella* in hun microbioom hadden, wellicht omdat deze vrouwen resistente bacteriën hebben of een biofilm waar de metronidazol niet goed in kan doordringen. Daarnaast zagen we dat niet *Lactobacillus crispatus* maar *Lactobacillus iners* het door de antibioticakuur ontstane microbioom-gat opvulde. In een klinische trial in Rwanda hebben we het zogenaamde “maaien en dan zaaien” behandelprincipe geëvalueerd. We hebben eerst de BV-anaeroben verwijderd met metronidazol en daarna probiotica met daarin lactobacillen vaginaal toegediend in de hoop dat zij het ontstane microbioom-gat zouden vullen. We zagen gunstige effecten maar die hielden niet aan nadat de probiotica-behandeling was stopgezet. Helaas zijn de meeste commercieel beschikbare lactobacillen niet van humane cervicovaginale oorsprong en lijken zij zich niet goed in het humane cervicovaginale en urineweg-microbiom te kunnen vestigen. Recente Amerikaanse trials met een experimenteel *Lactobacillus crispatus* probioticum van humane oorsprong lieten betere kolonisatie zien, maar ook die resultaten waren nog niet optimaal. De *Bill and Melinda Gates Foundation* in de Verenigde Staten investeert momenteel flink in de ontwikkeling van *Lactobacillus crispatus* probiotica, en ook andere organisaties en bedrijven houden zich bezig met probiotica en andere nieuwe therapieën. Voorbeelden daarvan zijn bacteriofaag lysines gericht tegen *Gardnerella* of urogenitale pathobionten, en stoffen die biofilms kunnen afbreken. Een vaak over het hoofd geziene behandeling is het aanvullen van de lokale cervicovaginale oestrogeenspiegel. In één van onze Rwandese studies zagen wij dat het cervicovaginale microbiom van vrouwen die de Nuvaring anticonceptivering gingen gebruiken, waar een oestrogeen in zit, geleidelijk verbeterde. Wellicht dat bij hardnekkige urogenitale dysbiose een aantal van dit soort interventies in combinatie gebruikt moet gaan worden: niet alleen maaien, maar ook de biofilm verwijderen en de oestrogeenspiegel verbeteren, en daarna pas zaaien. Ik hoop dat we veelbelovende nieuwe interventies in de toekomst ook in Nederlandse patiënten kunnen gaan evalueren. Ik hoop ook dat landen waar hiv-infectie endemisch is de bestrijding van urogenitale en seksueel overdraagbare infecties veel serieuzer aan gaan pakken dan tot nu toe meestal het geval is geweest.

[Dia 22: STORMS] Microbiom-onderzoek is bij uitstek een type onderzoek wat multidisciplinariteit vereist. Helaas zie ik veel te vaak dat multidisciplinariteit ontbreekt of incompleet is. Het gevolg daarvan is dat veel microbiom-studies van matige kwaliteit zijn. Ik gaf u eerder al voorbeelden van studies die misleidende resultaten hebben geproduceerd omdat ze niet longitudinaal of voldoende kwantitatief waren. Daar komt bij dat ‘compositional data’, dus data die in proporties zijn uitgedrukt, heel vaak geïnterpreteerd worden alsof het om absolute aantallen gaat. In de statistische analyses wordt mijns inziens teveel gefocust op exploreren en p-waardes, en te weinig op hypothese-gestuurd testen, daarbij rekening houdend met eigenschappen van micro-organismen zoals de mate van ziekmakendheid en het gedrag binnen een microbiom. Ik denk bijvoorbeeld dat het toegevoegde waarde heeft om bacteriën die altijd samen optrekken met andere bacteriën – zoals BV-anaeroben – ook als groep te analyseren en niet alleen als individuen. Tenslotte worden in veel microbiom-studies beproefde epidemiologische methodes om bias en confounding te minimaliseren, en statistische power te optimaliseren, onvoldoende toegepast. Er zit veel variabiliteit in microbiom-data, niet alleen tussen mensen maar ook in dezelfde persoon over de tijd, en daar moet rekening mee gehouden worden bij het ontwerpen van studies. Ik roep microbiom-wetenschappers dan ook op om het tij te keren. Al het laaghangende fruit is inmiddels wel geplukt.

[Dia 23: Covid-19] Zoals zoveel infectie-epidemiologen heb ik me de afgelopen 2 jaar vooral beziggehouden met de coronavirus pandemie, de tweede wereldwijde pandemie die ik van dichtbij

mee maakte. Ik mocht meewerken aan vaccinatie trials en vaccinatie effectiviteitsstudies, evaluaties van snel- en zelftesten, en evaluaties van eHealth applicaties zoals de CoronaMelder en CoronaCheck mobiele telefoon apps. Ik mocht epidemiologische input geven in de wiskundige modellen van UMC Utrecht, RIVM, en TU Delft collega's die de effecten van interventies probeerden door te rekenen. Natuurlijk konden mijn UMC Utrecht microbiom-collega's en ik het niet laten om het neus-keel microbiom van mensen met en zonder een coronavirus infectie te bestuderen; die studies lopen nog. De afgelopen twee coronajaren waren moeilijke jaren, met name door het verlies van dierbaren. Een klein lichtpuntje voor mij persoonlijk is wel dat ik me nu meer dan ooit geïntegreerd voel in het netwerk van Nederlandse infectieziekten-professionals, en daar ben ik dankbaar voor.

[Dia 24: Utrecht] Mijn loopbaan heeft me de hele wereld over gebracht maar de Universiteit Utrecht was een rode draad. Ik ben hier niet alleen hoogleraar geworden, ik heb hier ook mijn eerste studie medische biologie gedaan, en tussen 2010 en 2016 nog een tweede studie: namelijk de SUMMA-geneeskunde studie. Velen verklaarden mij voor gek, maar ik vond het geweldig dat ik na al die jaren in het biomedische onderzoek ook nog de kliniek van dichtbij mocht meemaken. Het was een unieke ervaring, en het heeft me geholpen om mijn onderzoek nog translationeler te maken. Ik ben het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dan ook zeer erkentelijk, alsook Professor Marc Bonten, het hoofd van ons infectie epidemiologie programma. Dit jaar kreeg ik naast mijn hoogleraarschap er een nieuwe rol bij als *Chief Science Officer* bij het RIVM. Dit betekent een verdere verbreding van de volksgezondheid onderwerpen waar ik me mee bezig mag gaan houden, en een stevigere verbinding met de volksgezondheid praktijk. Ik wil Hans Brug en Jaap van Dissel van het RIVM hartelijk bedanken voor het in mijn gestelde vertrouwen.

[Dia 25: Dankwoord] De meeste van mijn mentoren, promovendi, en de teamleden waarmee ik het meest intensief samengewerkt heb, waren al te zien in de foto's. Helaas zijn de meeste van jullie in het buitenland maar via de foto's dan toch aanwezig vandaag. Ik wil jullie allemaal hartelijk bedanken want zonder jullie had ik hier vandaag niet gestaan.

De academische wereld kan een eenzame en onzekere wereld zijn, een wereld van ieder-voor-zich. Ik heb van alle collega's die in de loop der jaren op mijn pad zijn gekomen wat geleerd. Ik heb echter degenen die consequent publieke doelen nastreefden in teamverband, in plaats van persoonlijke glorie, het meest gewaardeerd. Dat klinkt voor de hand liggend, maar is het niet vanwege de perverse prikkels in het academische systeem. Toch waren jullie gelukkig met velen, en ik kan dan ook niet alle namen noemen. Weet dat ik door jullie de moed erin heb weten te houden.

Lieve vrienden in Nederland, de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Zimbabwe, en andere plekken op de wereld: wat heb ik met jullie veel leuke dingen meegemaakt en veel mooie dingen gezien. Jullie zorgden ervoor dat ik niet te veel op ging in mijn werk, me op elke nieuwe woon- en werkplek thuis voelde, en moeilijke periodes heelhuids ben doorgekomen. Weet dat jullie me heel erg dierbaar zijn.

Ik kon mijn vleugels uitslaan omdat altijd het warme bad van mijn Oost-Brabantse familie voor me klaar stond. Beste ooms, tantes, neven en nichten: dank dat jullie er altijd zijn voor ons en voor elkaar, in goede en slechte tijden. Lieve zus José, broer Hein, zwager Taco, schoonzus Petra, nichtje Anne Merel, en neefjes Jelle, Jules, en Maaren: het mag weleens gezegd worden, ik heb het enorm met jullie getroffen. Ik koester de sterke banden die wij met elkaar hebben en hoop daar nog vele jaren van te mogen genieten. En dan tot slot. Ik draag deze oratie op aan mijn vader, Jan van de Wijgert, die hier vandaag aanwezig is, en aan mijn moeder, Mien van den Oetelaar, die helaas niet meer onder ons is maar vandaag des te meer in mijn gedachten. Jullie waren de rotsen in mijn branding.

Ik heb gezegd.