

Inleiding

Twaalf jaar geleden verscheen *Het einde van de antibiotica. Hoe bacteriën winnen van een wondermiddel*.¹ Met dat boek heb ik geprobeerd brede aandacht te genereren voor antibioticaresistentie, antibioticagebruik en infectieziekten. Beleidsmakers in de hele wereld hebben tegenwoordig onmiskenbaar meer belangstelling voor antibioticaresistentie, de internationale bewustwording erover neemt beslist toe, net als de media-aandacht ervoor. Maar de vraag is wat al die aandacht, de onderzoeksrapporten, de slotverklaringen van ministersbijeenkomsten, van vergaderingen van de G20 en de G7 en van topontmoetingen tijdens de Algemene Vergadering van de Verenigde Naties die van dat toenemende bewustzijn getuigen, praktisch opleveren. Ze hebben in ieder geval niet kunnen verhinderen dat het probleem overal ter wereld alleen maar is toegenomen. En het ziet er niet naar uit dat daar snel verandering in zal komen.

Dit boek maakt duidelijk dat praten alleen niet zal helpen. Al die bijeenkomsten die over antibioticaresistentie plaatsvinden zijn gratis als er geen daden op volgen. Niet over tien jaar, maar nu. De urgentie van een oplossing voor antibioticaresistentie en alles wat ermee samenhangt groeit met de dag. Vooralsnog bewegen we feitelijk in de verkeerde richting, al zijn er lichtpuntjes.

De SARS-CoV-2-pandemie heeft de aanpak van antibiotica-resistentie teruggeworpen. COVID-19 eiste vanaf het vroege begin van 2020 tot ver in 2022 alle aandacht op van bestrijders van infectieziekten in de hele wereld, maar ook van beleidsmakers, politici en media. Sluipenderwijs, verborgen achter de hoog opklotsende golven van de coronapandemie, heeft antibioticaresistentie zich verder verspreid. Als een stille, onzichtbare, maar daarom niet minder bedreigende pandemie. Dat maakt de aanpak ervan nog dringender dan het al was.

Sinds de verschijning van *Het einde van de antibiotica* in 2013 is er veel gebeurd. Het besef dat bacteriën zich net zo min als virussen iets aantrekken van landsgrenzen, is dankzij de coronapandemie zo langzamerhand wel doorgedrongen. Bacteriën en virussen razen door de wereld. Of ze nu wel of niet gevoelig zijn voor de werking van de beschikbare medicijnen – in het geval van bacteriën antibiotica –, maakt daarbij geen verschil. Elke aanpak om antibioticaresistentie beheersbaar te houden moet daarom geënt zijn op internationale samenwerking. Die moet wereldwijd juist gebruik van antibiotica door mens, dier én in gewassen bevorderen. Maar minstens zo belangrijk is dat antibiotica overal ter wereld toegankelijk worden, ook voor de bevolking van arme landen. Want juist daar maken ernstige infecties die vaak uitlopen op sepsis* de meeste slachtoffers.

* In de volksmond bloedvergiftiging. Sepsis is een ontregelde ontstekingsreactie van het lichaam op een infectie die (meestal) ontstaat door bacteriën, maar ook door virussen, parasieten of schimmels veroorzaakt kan worden. Sepsis kan weefselschade en levensbedreigend orgaanfalen veroorzaken.

Nieuwe antibiotica

In de tweede helft van de vorige eeuw was het antwoord op nieuw ontstane vormen van antibioticaresistentie steevast het ontwikkelen van nieuwe antibiotica. Tot de jaren negentig lukte dat aardig goed, maar daarna kwam de klad erin. Het laaghangend fruit was geplukt, het werd steeds moeilijker, tijdrovender en dus duurder om nog echt nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Dat zijn antibiotica met een nieuw werkingsmechanisme, dus niet varianten van bestaande middelen. Die laatste pikken meestal snel dezelfde resistentiemechanismen op als de middelen waarop ze gebaseerd zijn. Als er zo'n antibioticum met een nieuw werkingsmechanisme beschikbaar komt, zal de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) artsen in de hele wereld meteen oproepen het alleen te gebruiken als het echt niet anders kan. Hoe minder artsen hun patiënten zo'n nieuw antibioticum geven, des te langer blijft het bruikbaar als reservemiddel voordat er ook wijdverbreide resistentie tegen ontstaat.

Maar er zijn meer redenen voor het matige businessmodel van antibiotica. Het zijn echte geneesmiddelen. Ze genezen infecties, mits de ziekteverwekkende bacterie gevoelig is voor het gekozen antibioticum. En dat gaat ook nog eens snel. Meestal gebruiken patiënten hooguit een week antibiotica. Medicijnen tegen chronische ziekten die patiënten vaak tientallen jaren slikken, zijn veel lucratiever. Er is de afgelopen vijftien jaar veel gepraat over verbetering van dat ongunstige businessmodel, maar vooralsnog zonder al te veel resultaat. Verschillende grote farmaceuten hebben zich daarom teruggetrokken uit de antibioticaontwikkeling, zodat de kans op antibiotica met een nieuw werkingsmechanisme alleen maar verder is afgenomen. Onderzoek naar nieuwe antibiotica en andere antibacteriële en antischimmelmiddelen

verloopt moeizaam, maar er lopen in een aantal landen wel experimenten die kunnen bijdragen aan een oplossing. Die landen garanderen farmaceuten op verschillende manieren vaste inkomsten voor het op de markt brengen én houden van bepaalde antibiotica. Verder zijn er verscheidene internationale fondsen opgezet door grote donoren en soms ook bedrijven die een deel van de ontwikkelingskosten van nieuwe antibiotica financieren. Ook wordt er meer gekeken naar mogelijke alternatieven voor antibiotica, zoals vaccins die bacteriële infecties moeten voorkomen, en bacteriofagen, kleine virussen die de bacteriën waar ze bij passen kunnen doden, maar waarvan de medische toepassing vooralsnog niet eenvoudig is. Snelle diagnostiek mag zich ook verheugen in sterk toenemende belangstelling van artsen, wetenschappers en bedrijven. Hoe eerder bekend is welke bacterie een infectie veroorzaakt en voor welke antibiotica die bacterie (nog) gevoelig is, hoe beter voor patiënten. Maar maken al die nieuwe diagnostische testen, soms nog in ontwikkeling en soms al op de markt, ook waar wat ze beloven?

Dreigingen

Het boek dat u in uw handen houdt, sluit aan bij mijn eerdere boeken over antibioticaresistentie, antibioticagebruik, infectiepreventie en infectieziekten, en vooral bij *Het einde van de antibiotica* uit 2013. Hier en daar zal ik daar ook op teruggrijpen omdat het helder inzicht geeft in kwesties die nog steeds een hoofdrol spelen bij dit onderwerp.

Nederland is zuinig met antibioticagebruik en daarom is antibioticaresistentie hier een relatief bescheiden probleem. Die gunstige situatie is het gevolg van succesvol beleid dat in de loop van tientallen jaren vorm heeft gekregen. Nederland kent vele structuren om het antibioticagebruik laag te hou-

den en daarmee antibioticaresistentie zo veel mogelijk tegen te gaan.

In België is de situatie anders: het antibioticagebruik is er hoger en antibioticaresistentie is er dan ook een navenant groter probleem, maar de afgelopen tijd is er een kentering ten goede gekomen. In tien jaar tijd is het antibioticagebruik met 16 procent gedaald en dat ging gepaard met lagere resistentiecijfers.

Er zijn ontwikkelingen gaande die het goede Nederlandse antibioticabeleid bedreigen. De belangrijkste daarvan zijn de pogingen om het fijnmazige medisch-microbiologische laboratoriumnetwerk te concentreren. Het moet goedkoper, net als in sommige buitenland, en daarbij dreigt het kind met het badwater te worden weggegooid. Ook de bezuinigingen* van een paar honderd miljoen euro die het kabinet-Schoof en voormalig minister van Gezondheidszorg Agema (p v v) willen opleggen aan de openbare gezondheidszorg, bedreigen de kwaliteit van de infectieziektezorg in Nederland.** De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)*** oordeelde eind mei 2025 dat de toegankelijkheid en de kwaliteit van de openbare gezondheidszorg bedreigd worden door gebrek aan geld.

*De voorgenomen bezuinigingen op de pandemische paraatheid werden in 2025 gedeeltelijk teruggedraaid, al beliepen ze in 2026 nog altijd 15 procent van het eerder toegezegde budget en in de jaren 2027 en 2028 zelfs 23 procent. Andere bezuinigingen op de openbare gezondheidszorg zoals voor de verbetering van de ICT en een beter vaccinatiestelsel werden niet teruggedraaid.

** Het kabinet-Schoof is op 3 juni gevallen omdat Geert Wilders de p v v-bewindspersonen dwong af te treden.

*** Op 1 oktober 2017 fuseerden de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de Inspectie Jeugdzorg (IJZ) tot de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

Hetzelfde geldt voor de pandemische paraatheid.² De in 2025 doorgevoerde bezuinigingen van 500 miljoen euro op het hoger onderwijs en de wetenschap hebben ook grote negatieve gevolgen, voor de medische wetenschap maar ook voor de Nederlandse wetenschap en het onderwijs als geheel. De Kenniscoalitie van universiteiten, wetenschappelijke verenigingen en werkgevers waarschuwt dat Nederland achteroploopt met kennis en innovatie en bepleit extra investeringen van 2 miljard per jaar in de komende kabinetsperiode om de achterstand in te halen.³ In tegenstelling tot bijvoorbeeld België haalt Nederland bij lange na niet de Europese norm van 3 procent van het bnp voor onderwijs en wetenschap. Voor de bezuinigingen van 2025 investeerde Nederland 2,2 procent van het bnp in die beide sectoren.⁴

Veel erger nog dan de bezuinigingsmaatregel op de openbare gezondheidszorg, waarop Agema zelf naar het leek ook niet echt zat te wachten, is het voorstel van haar collega, voormalig pvv-minister Marjolein Faber. Als ideologische extreemrechtse scherpslijper bekommerde ze zich vanzelfsprekend totaal niet om risico's voor de volksgezondheid toen ze haar veelbekritiseerde wetsvoorstel indiende om illegaal verblijf in Nederland en hulp aan ongedocumenteerden strafbaar te stellen. De Tweede Kamer heeft in juni 2025 ingestemd met haar voorstel; in het najaar van 2025 bespreekt de Eerste Kamer het. Daar is een meerderheid lang niet zeker. Wie mensen bang maakt om noodzakelijke medische hulp te zoeken, ondermijnt de infectieziektebestrijding. Arts-microbioloog Jan Sinnige van het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk somde op zijn LinkedInpagina enkele risico's op van Fabers wanbeleid. Tuberculose, ook resistente, die niet gediagnosticeerd wordt en zich daardoor blijft verspreiden in opvanglocaties. Soa's en hiv die onbehandeld blijven, maar wel doorgegeven

worden. Ongevaccineerde kinderen die niet in beeld komen bij consultatiebureaus. Mazelenuitbraken omdat mensen uit angst voor arrestatie zich niet durven laten testen.* Fabers hersenspinsel om hulp aan ongedocumenteerden strafbaar te stellen – dat op veel weerzin stuit bij confessionele partijen – staat haaks op de artseneed. Iedereen heeft recht op noodzakelijke zorg, en artsen zijn verplicht die te verlenen. De beroepsgroep houdt daar dan ook aan vast.⁵

De aandacht voor milieuvervuiling en klimaatverandering als aanjagers en verspreiders van infectieziekten is het afgelopen decennium sterk gegroeid. Een goed voorbeeld van de invloed van klimaatverandering is het oprukken van tropische infectieziekten naar bijvoorbeeld warme gebieden in Zuid-Europa. Milieuvervuiling en klimaatverandering vormen ook een argument voor internationale samenwerking bij het bestrijden van infectieziekten en antibioticaresistentie. Die samenwerking is er steeds vaker en kent allerlei vormen: internationale samenwerkingsprojecten, gepensioneerde experts die hun kennis ten dienste stellen van collega's in ontwikkelingslanden, maar bijvoorbeeld ook hulp aan artsen in landen die in oorlogen verwickeld zijn, zoals Oekraïne en Palestina.** Dat laatste is trouwens ook welbe-

* In 2024 trad er in de EU/EER en verachtvoudiging van het aantal mazelengevallen op ten opzichte van 2023. Wereldwijd was sprake van een verdubbeling. Vaccinatie voorkomt mazelen.

** Heiman Wertheim, tot de zomer van 2025 voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, reisde vanaf augustus 2024 verschillende keren naar Oekraïne om daar te adviseren over infectiepreventie, antibioticagebruik en de aanpak van al dan niet resistente infecties. Door terug te keren naar Oekraïne probeerde hij de voortgang te bewaken van de verbeteringen die hij in werking wilde zetten.

grepen eigen belang, want oorlogen zijn een motor voor de verspreiding van infectieziekten. Hoe barbaarser het eraan toegaat, hoe meer dat speelt. Dat wordt zowel in Oekraïne als in Gaza als in Soedan glashelder. In augustus 2025 laaide de grote uitbraak van cholera die Soedan toen al ruim een jaar teisterde weer op.⁶

Infectieziekten, antibiotica en antibioticaresistentie – hoe zit het ook alweer?

Antibiotica zijn heel bijzondere medicijnen, ze behoren tot de weinige middelen die een ziekte daadwerkelijk kunnen genezen. En dat meestal in korte tijd. De meeste andere medicijnen zijn eerder een soort onderhoudsmiddelen die een ziekte in bedwang moeten houden. Patiënten moeten die daarom vaak jarenlang – soms levenslang – gebruiken. Uiteraard zijn ze heel belangrijk voor wie een te hoge bloeddruk, diabetes of een stofwisselingsziekte heeft, maar toch van een andere orde dan antibiotica en bijvoorbeeld sommige oncolytica, kankermedicijnen, die de problemen waarmee een patiënt kampt daadwerkelijk oplossen. Tenminste, als er geen sprake is van resistentie tegen de gebruikte middelen.

Er zijn bactericide antibiotica, die bacteriën doden, en bacteriostatische antibiotica, die de groei van bacteriën blokkeren. In dat laatste geval weet ons immuunsysteem verder wel raad met de resterende bacteriën. Die beide hoofdgroepen zijn onderverdeeld in verschillende klassen antibiotica, die elk op een andere manier bacteriën aanvallen en daardoor doorgaans alleen inzetbaar zijn tegen bepaalde (groepen) bacteriën.

Antibiotica werken geregeld niet doordat een ziekteverwekkende bacterie ongevoelig is voor de werking van het antibioticum dat de patiënt krijgt, of zelfs voor heel veel antibiotica. Wat gebeurt er als een antibioticum stuit op een

bacterie die resistent is tegen het gekozen middel? Allereerst deert dat antibioticum de ziekteverwekker dan niet. Maar het kan wel de werking van andersoortige, ook goedaardige bacteriën, in de darm of op de huid verminderen en die zelfs doden. De resistente ziekteverwekker heeft dan minder concurrentie van andere bacteriën en meer kans om zich te vermenigvuldigen. Bij smalspectrumantibiotica, die werken tegen één bepaalde bacteriegroep, is dat negatieve effect relatief beperkt. Bij breedspectrumantibiotica, die in staat zijn infecties te bestrijden die worden veroorzaakt door allerlei verschillende soorten bacteriën, kan dat veel slechter uitpakken, omdat zo'n breedspectrumantibioticum veel verschillende bacteriën doodt. Feitelijk vindt er dus een selectieproces plaats als een antibioticum stuit op bacteriën die resistent zijn tegen dat specifieke middel. De resistente bacteriën worden geselecteerd om voort te leven, zich te vermenigvuldigen en zich te verspreiden. En dat gaat in een razend tempo.

Bacteriën zorgen elke 20 minuten voor een nieuwe generatie. Mensen doen daar ongeveer 28 jaar over.⁷ In die tijd hebben bacteriën voor meer dan 735.000 nieuwe generaties gezorgd. Elke nieuwe generatie kan zich aanpassen aan de omgeving, en antibiotica versnellen dat evolutionaire proces. Resistent worden is een uiting van de overlevingsdrang van bacteriën.

Die onderscheiden zich op nog een heel belangrijk punt van mens en dier. Ze kunnen hun genetische informatie niet alleen aan hun nageslacht doorgeven, maar ook aan bacteriën van dezelfde generatie. Deze zogeheten horizontale genen-transfer kan ook gebeuren tussen bacteriën van verschillende soorten, maar verloopt het makkelijkst als bacteriën tot dezelfde familie behoren, bijvoorbeeld *E. coli* en *Klebsiella pneumoniae*, beide enterobacteriën die in onze normale darmflora zitten.

De genetische informatie die antibioticaresistentie laat ontstaan, ligt vaak op plasmiden, losliggende stukjes cirkelvormig DNA die gemakkelijk kunnen overspringen van de ene bacterie op de andere. Doorgifte van genetische informatie aan het nageslacht heet verticale genentransfer. Bacteriën geven via horizontale en verticale genentransfer resistentiegenen door, en ook genen voor virulentie, de mate waarin zo'n bacterie ziekmakend is.

Hoe meer antibioticagebruik, des te sneller het hier beschreven proces gaat. Het maakt niet wezenlijk uit of dat in de humane geneeskunde, de gewasteelt of de intensieve veeteelt is. In alle gevallen belanden antibioticaresistenten in de omgeving, doorgaans in relatief lage concentraties, maar die dragen wel bij aan het ontstaan van resistenties. En via het consumeren van vlees, vis en ook groenten kunnen mensen antibioticaresistenten of resistente bacteriën binnenkrijgen.

De belasting van de leefomgeving met antibiotica is veruit het grootst bij de productielocaties voor de actieve grondstoffen ervan – meest in China – en voor de kant-en-klare medicijnen, vooral in India. In rivieren nabij die productielocaties worden hoge concentraties antibiotica aangetroffen.

Maar ook allerlei heel gangbare andere medicijnen dan antibiotica kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie. Onderzoekers keken hoe het slikken van veelgebruikte pijnstillers als ibuprofen, diclofenac en tramadol, het slaapmiddel temazepam en nog vijf andere middelen, de ontwikkeling van antibioticaresistentie tegen ciprofloxacin bij de darmbacterie *E. coli*'s beïnvloeden. Vooral ibuprofen, maar ook andere middelen, zorgde voor genetische mutaties van de bacteriën die voor resistentie tegen ciprofloxacin zorgden.⁸ Het betreft hier labresultaten die getoetst moeten worden bij mensen.

Een geneeskrachtige schimmel

Bij de ontdekking in 1928 van penicilline, het eerste antibioticum, kwam een grote dosis toeval kijken. De Schotse arts-microbioloog Alexander Fleming ontdekte dat sommige bacteriële kweken eigenlijk mislukten. Een deel van een van zijn kweekplaten vertoonde geen bacteriëngroei. Fleming kon vaststellen dat er een schimmel op dat deel van de kweekplaat zat die de bacteriegroei daar blokkeerde. Fleming begreep dat die schimmel, *Penicillium chrysogenum* genaamd, allerlei soorten bacteriën op zijn kweekplaat doodde om zichzelf te beschermen. Fleming publiceerde zijn ontdekking in 1929. Daarna duurde het nog ruim tien jaar voor de penicillineproductie op gang kwam. Eerst was een methode nodig om de actieve penicilline te isoleren uit de schimmels, zodat die ingezet kon worden om bacteriële infecties te bestrijden. Dat lukte Ernest Boris Chain en Howard Wolter Florey in 1940. Nog in datzelfde jaar isoleerde de Amerikaanse wetenschapper Mary Hunt een stam van de penicillineschimmel die massaproductie ervan mogelijk maakte.

Niet lang daarna startte de grootschalige productie van penicilline, vooral vanaf het moment dat de Verenigde Staten eind 1941 Japan de oorlog verklaarden na de aanval op Pearl Harbor. Fleming, Chain en Florey kregen in 1945 samen de Nobelprijs voor de Geneeskunde, Hunts essentiële rol is min of meer vergeten geraakt.⁹

Voor zover bekend was de Amerikaanse Anne Miller de eerste patiënt die een succesvolle behandeling met penicilline kreeg.* Ze lag in maart 1942 meer dood dan levend in een ziekenhuis in Heaven. Ze had een streptokokkeninfectie die een sepsis veroorzaakt had, die in die tijd heel vaak dodelijk was. Haar behandelend artsen gaven haar ten einde raad

* Zie ook het voorwoord van Jaap van Dissel.

een injectie met een experimenteel middel. Miller knapte in snel tempo op. Ze stierf in 1999 op 90-jarige leeftijd in een gemeenschap voor ouderen in de staat Maryland.¹⁰ In februari 2025 riep het Nobelprijsc comité in herinnering dat de Britse politieagent Albert Alexander al op 13 februari 1941 – een jaar eerder dus dan Miller – in Oxford penicilline kreeg toegediend van zijn artsen, onder wie Ernest Chain. Aanvankelijk sloeg de behandeling van zijn door streptokokken veroorzaakte sepsis aan, maar de penicilline raakte op. De artsen wonnen penicilline terug uit de urine van hun patiënt, gaven hem die weer, maar uiteindelijk kwamen ze penicilline tekort en overleed Alexander toch.¹¹

Sanitatie

Penicilline en de talloze andere antibiotica die sinds Flemings toevallig vondst ontdekt zijn, hebben fors bijgedragen aan het terugdringen van de sterfte aan bacteriële infectieziekten, en dat ging gepaard met een aanzienlijke stijging van de gemiddelde levensverwachting.¹² Maar nog belangrijker in dit verband was sanitatie. Het beschikbaar komen van schoon drinkwater, de installatie van toiletten en de aanleg van riolen, die bijna een eeuw vóór de introductie van penicilline op gang kwamen, leverde een kolossale bijdrage aan de terugdringing van de sterfte aan infectieziekten. In Nederland werd in 1853 in Amsterdam het eerste tappunt geopend voor drinkwater dat via een leiding uit de duinen kwam, en een halve eeuw later had zo'n 40 procent van alle Nederlanders leidingwater. In België is de eerste waterleiding veel ouder. Ieper bouwde al in de dertiende eeuw bekkens om water uit beken te verzamelen, dat vervolgens via loden leidingen naar de stad werd gebracht. Oudenaarde legde al in 1675 een houten leidingnetwerk aan en ruim tien jaar later werd in Luik

begonnen met de aanleg van een loden leidingnetwerk. In Wallonië, dat rijk is aan bronnen, ontstonden begin twintigste eeuw honderden waterbedrijven.

Vanaf circa 1900 – een halve eeuw nadat Londen als eerste grote stad het spits had afgebeten – werden eerst Amsterdamse en daarna de overige Nederlandse huishoudens langzamerhand aangesloten op het rioolnet, een operatie die tot ver in de twintigste eeuw doorliep. In België liep dat proces wat achter op dat in Nederland.

Sanitatie zorgde dus voor een spectaculaire daling van de sterfte aan infectieziekten. Emeritus hoogleraar maatschappelijke gezondheidszorg aan het Erasmus MC Johan Mackenbach vergeleek in 1993 die sterfte in de periode 1875-1879 met die in 1970. In bijna honderd jaar daalde het aandeel van infectieziekten in de doodsoorzaken van nagenoeg 40 naar 5 procent. Een pasgeborene liep in 1875-1879 een kans van een op vijf om voor de eerste verjaardag te overlijden, in 1970 was die kans nog ruim een op honderd.¹³ België kende een vergelijkbare ontwikkeling.

De praktijk van alledag in veel arme landen bewijst het enorme belang van schoon drinkwater, toiletten, rioleering en waterzuivering. Waar die schaars zijn of ontbreken – vooral in Sub-Saharisch Afrika en in mindere mate in Zuidoost-Azië –, krijgen infectieziekten zoals diarree, cholera, difterie en tyfus ruim baan. Volgens de laatst beschikbare data van WHO en Unicef hadden bijna 3,5 miljard mensen in 2025 geen toegang tot veilige sanitaire voorzieningen. Meer dan 2 miljard mensen hadden geen schoon drinkwater. Naar schatting 350 miljoen mensen ontlastten zich buiten, en ruim anderhalf miljard mensen beschikten niet over basale hygiënische voorzieningen thuis zoals een eigen toilet of latrine.¹⁴

De cijfers uit 2025 zijn schokkend, maar zijn al een hele

verbetering ten opzichte van 2017.¹⁵ Destijds stierven zo'n 2 miljoen mensen aan infectieziekten die ze opliepen door gebrekkige sanitaire voorzieningen, en het ontbreken van veilig drinkwater.¹⁶

Met dit alles in het hoofd zal het niemand verbazen dat de lezers van het *British Medical Journal* in 2007 sanitatie tot de belangrijkste medische mijlpaal kozen sinds de stichting van het blad in 1840. Mackenbach had daarvoor een lans gebroken.¹⁷

Penicillineresistentie

Flemings dankrede bij aanvaarding in 1945 van de Nobelprijs bevatte een indringende waarschuwing. Het was een fluitje van een cent om bacteriën ongevoelig te maken voor penicilline. Stop een te lage dosering op je kweekplaat en de penicilline verliest zijn vermogen om bacteriën te doden.¹⁸ De Schotse microbioloog voorzag dat zijn wondermiddel op ruime schaal beschikbaar zou komen en dat de kans groot was dat patiënten te lage doseringen penicilline zouden krijgen vanwege kennisgebrek. Precies dat werd een van de redenen van toenemende antibioticaresistentie.

Kort na het eind van de Tweede Wereldoorlog hadden Britse en Amerikaanse ziekenhuizen al veel last van resistentieproblematiek, met de bacterie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Talloze mensen dragen die op hun huid of in hun neus zonder dat het voor problemen zorgt. Maar als ze in wondjes terechtkomen, kunnen ze infecties veroorzaken die zeker bij mensen met verminderde weerstand – ziekenhuispatiënten bijvoorbeeld – heftig kunnen verlopen. Begin jaren vijftig waren zowel in Britse als in Amerikaanse ziekenhuizen de meeste gevonden *S. aureus* ongevoelig voor penicilline. Net toen terugkeer naar het prepenicillinetijdperk onafwendbaar

leek, kwam meticilline beschikbaar. Ook daar is weer resistentie tegen ontstaan. Het bekendste voorbeeld is wat wel de klassieke ziekenhuisbacterie wordt genoemd: MRSA, meticillineresistente *Staphylococcus aureus*. In veel landen zijn MRSA-infecties nog altijd een groot probleem, dat ernstige ziekte en sterfte veroorzaakt.

Van alle invasieve *S. aureus*-isolaten* die in 2023 in Nederland werden ingestuurd naar het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR), was 3 procent een MRSA. Een duidelijke stijging vergeleken met 2019, die vooral samenhangt met de toename van MRSA op intensivereafdelingen.¹⁹ In België was 6 procent van alle invasieve *S. aureus*-isolaten in 2023 een MRSA, een daling vergeleken met bijna 7 procent in 2019. Het voor bevolkingssamenstelling gecorrigeerde EU-gemiddelde was in 2023 bijna 16 procent, tegen ruim 18 procent in 2019.²⁰ De Zuidoost-Europese landen hebben veruit het meest te kampen met MRSA.²¹

Ook in de VS neemt de MRSA-problematiek af. Het aantal MRSA-bloedbaaninfecties halveerde tussen 2005 en 2020 tot ruim 16 per honderdduizend inwoners.²² MRSA veroorzaakt ook allerlei andere soms zeer ernstige infecties. In 2021 kregen 324.000 Amerikaanse ingezetenen een MRSA-infectie van wie er 10.600 overleden. De totale kos-

* Een isolaat is een bacterie gekweekt uit een monster van bijvoorbeeld bloed, urine, sputum of pus. Een kweek levert niet altijd een isolaat op. Dat kan bijvoorbeeld komen doordat het monster te weinig bacteriën bevat. ‘Invasief’ betekent dat de bacterie is doorgedrongen in bloedbaan, hersenvocht of ander lichaamsvocht dat in principe steriel is.

ten van MRSA-infecties werden geschat op omgerekend ongeveer 1,5 miljard euro.²³

Sommige patiënten overleven hun ernstige MRSA-infectie wel, maar betalen een hoge prijs. Rosemary Bartel kreeg in 2009 voor de tweede keer een knieprothese. Bartel liep een ernstige MRSA-infectie op in de operatiewond en haar artsen kregen die er niet onder. De infectie tastte haar botten aan, haar hele been moest tot en met haar heup geamputeerd worden. Ze kreeg meer infecties, een sepsis, lag in coma en onderging tientallen operaties. Ze verloor haar baan en werd uit haar ziektekostenverzekering gegoooid. Tegenwoordig is ze actief in een patiëntenorganisatie en vertelt haar verhaal zo vaak mogelijk, onder meer in een podcast en een boek.²⁴

Penicilline en veel van de daarna ontwikkelde antibiotica zijn van biologische herkomst. Andere zijn synthetisch gemaakte middelen die sterk lijken op in de natuur voorkomende stoffen. De genen die ervoor zorgen dat bacteriën resistent worden tegen bepaalde antibiotica, komen ook in de natuur voor. Al tienduizenden en waarschijnlijk zelfs miljoenen jaren. In permafrostlagen in Canada en Siberië zijn resistentiegenen gevonden²⁵ die daar minstens dertigduizend jaar hebben gelegen en die bacteriën ongevoelig maken voor penicillines, cefalosporinen en carbapenems* en voor van-

* Deze drie soorten antibiotica horen tot de klasse der bètalactam-antibiotica. Dat zijn bactericide (bacteriëndodende) middelen die de aanleg verstoren van de celwand van bacteriën waardoor die oplossen.

comycine,* allemaal antibiotica die nog volop in gebruik zijn. Een jaar na een publicatie in *Nature* daarover schreven andere onderzoekers in *PlosOne* over hun onderzoek in een afgelegen grot in de Amerikaanse staat New Mexico. De onderzoekers troffen in een deel van die Lechuguillagrot dat 4 miljoen jaar niet betreden was een rijk palet aan antibioticaresistente bacteriën aan. Drie van de gevonden bacteriën waren ongevoelig voor veertien antibiotica die tegenwoordig in gebruik zijn. Twee derde van de bacteriën uit de grot was resistent tegen verschillende klassen antibiotica.²⁶

Te weinig en te veel

Elk antibioticagebruik draagt bij aan het ontstaan van antibioticaresistentie. Dat is een evolutionair proces dat ouder is dan de mensheid. Maar zowel te lage doseringen antibiotica als overmatig gebruik ervan versnellen dat natuurlijke proces onnodig. Dat gebeurt op grote schaal. In arme landen – volgens de criteria van de Wereldbank in het fiscale jaar 2024 met een jaarinkomen per hoofd van de bevolking van minder dan omgerekend 1049 euro en landen met een lager middeninkomen – tussen 1050 en 4127 euro²⁷ – is onderdosering vaak het probleem. De landen in kwestie hebben een gebrekkig functionerend gezondheidszorgsysteem, soms ontbreekt dat zelfs helemaal. Antibiotica zijn er nauwelijks

* Vancomycine is een natuurlijk glycopeptideantibioticum dat bacteriën doodt door hun celwand te destabiliseren. Het is een reservemiddel dat werkt tegen grampositieve bacteriën, zoals stafylokokken, pneumokokken en enterokokken. Het werkt meestal goed tegen MRSA-infecties. Vancomycineresistentie komt steeds vaker voor, vooral bij enterokokken (VRE). Ziekenhuizen kampen geregeld met VRE-uitbraken. Vancomycine heeft soms ernstige bijwerkingen (nierschade).

of niet te krijgen en als ze er beschikbaar zijn dan ‘over de toonbank’, zonder doktersvoorschrift. Arme mensen kopen daardoor geen complete antibioticakuur, maar een paar pillen. Of ze kopen wel een complete kuur, maar zodra ze zich beter beginnen te voelen stoppen ze het gebruik en bewaren de rest voor als ze weer antibiotica nodig denken te hebben. In dit soort situaties – maar niet alleen dan – worden antibiotica bovendien vaak gebruikt tegen virale infecties. En dat is zinloos, want antibiotica werken niet tegen virussen.

In rijke landen gaat het meestal eerder om overmatig antibioticagebruik. Dat komt ook frequent voor onder de rijke bovenlaag in arme(re) landen. In de straatarme delen van India bijvoorbeeld kunnen mensen niet aan antibiotica komen, terwijl het antibioticagebruik in particuliere ziekenhuizen vaak veel te hoog is.

De sterfte door bacteriële infecties is in India met 216 per honderdduizend inwoners hoog. Jaarlijks overlijden 57.000 pasgeboren baby's aan sepsis veroorzaakt door een resistente bacterie. In 2019 veroorzaakten resistente infecties in India 300.000 sterfgevallen, terwijl een miljoen Indiërs stierven terwijl ze naast een infectie door een resistente bacterie ook een andere aandoening hadden.²⁸ In 2018 gebruikte India 14,2 DDD* antibiotica per duizend inwoners per dag. Dat was een stijging van het antibioticagebruik met 40 procent sinds 2010, terwijl de bevolking in diezelfde tijd met ruim 10 procent toenam.²⁹

* Daily Defined Dosis, standaarddagdosering.

Het sterk gestegen antibioticagebruik in India hangt nauw samen met de omvangrijke verkoop van goedkope antibiotica zonder dat er een doktersrecept aan te pas komt, en dat fenomeen heeft alles te maken met de grote farmaceutische industrie in India. Het land is een van de grootste antibiotica-producenten. Van de belangrijkste carbapenemantibiotica – meropenem, imipenem, ertapenem en doripenem – bestaan in India een paar honderd varianten. Carbapenems zijn reserveantibiotica die zo min mogelijk gebruikt moeten worden om hun werkzaamheid zo lang mogelijk te behouden.

‘Er is zo veel concurrentie dat er agressieve druk is om antibiotica te verkopen,’ schreef Ramanan Laxminarayan, directeur van het Center for Disease Dynamics, Economics and Policy in Washington DC en New Delhi eind 2023 in *Nature*. ‘Alles is erop gericht om zo veel mogelijk antibiotica te verkopen, en niet zomaar antibiotica, maar juist de nieuwste middelen, die echt niet ongecontroleerd aan mensen gegeven zouden moeten worden, maar dat is precies wat er gebeurt.’³⁰ Aan de onderkant van de markt doet zich bij de goedkoopste middelen een ander probleem voor, dat in veel meer ontwikkelingslanden speelt. De winstmarges op goedkope medicijnen zijn zo gering dat productie ervan niet altijd even zorgvuldig verloopt. Medicijnen – ook antibiotica – zijn soms vervuild met ingrediënten van andere middelen of bevatten te weinig actieve bestanddelen. In het geval van antibiotica dragen ze dan vooral bij aan resistentie. Het gaat om zo’n 10 procent van alle beschikbare medicijnen, in India een enorme hoeveelheid en dus een niet te onderschatten probleem.

Antibiotica mogen in India niet verkocht worden zonder recept. Pogingen om de verkoop over de toonbank flink terug

te dringen zijn goeddeels mislukt, mede door de dubbelhartigheid van het overheidsbeleid. Er kwam weliswaar een lijst met enkele tientallen belangrijke antibiotica (combinaties) die absoluut niet meer zonder doktersrecept verstrekt mochten worden, maar tegelijk waarschuwde de verantwoordelijke minister dat effectieve handhaving van het verkoopverbod ertoe zou kunnen leiden dat een deel van de bevolking helemaal geen toegang meer zou hebben tot de middelen van de lijst. In plattelandsgebieden waar amper een gezondheidsinfrastructuur bestaat, zijn winkeltjes die medicijnen verkopen zonder doktersrecept vaak de enige manier waarop mensen aan medicijnen kunnen komen.

Overmatig en onoordeelkundig antibioticagebruik, gebrekkige toegang tot de middelen en slechte sanitaire voorzieningen zorgen ervoor dat India een van de landen is die het meest te stellen heeft met antibioticaresistentie. De cijfers over 2022 in het jaarrapport van het Antimicrobial Resistance Research and Surveillance Network spreken boekdelen.* Van alle *E. coli*-isolaten is 35 procent resistent tegen minstens één carbapenem, net als bijna de helft van alle *Klebsiella pneumoniae*.³¹ In het geval van carbapenemresistentie blijven er maar weinig behandelopties over. De belangrijkste is een antibioticum geven in combinatie met een middel dat het enzym aanpakt dat de resistentie veroorzaakt.**

* 'Antimicrobial resistance' (antimicrobiële resistentie) (AMR) is een bredere term dan 'antibioticaresistentie'. AMR betreft resistentie tegen alle antimicrobiële middelen, ook andere dan antibiotica.

** Dat gebeurt met zogeheten bètalactamaseremmers of -inhibitors, middelen die de werking blokkeren van carbapenemasen, de enzymen die bacteriën ongevoelig maken voor carbapenemantibiotica.