

Iets over Penicilline

door J. Albrecht

Gedurende de laatste jaren heeft penicilline een prominente rol gespeeld bij de genezing van infectieuze aandoeningen zowel van algemene als van locale aard. Vooral in de chirurgie is het zowel prae- als postoperatief een onmisbaar therapeuticum geworden.

Penicilline werd na de ontdekking van de sulfanilamiden geïntroduceerd, en meer nog dan deze bij vele ernstige infecties met enorm succes gebruikt. Niet altijd was het effect even groot, doch ook uit de foutieve toepassingen werden na veel geëxperimenteerde beperkingen van het penicilline bekend. Dit betreft vooral de medische toepassingen; in de tandheelkunde is het laatste woord nog niet gesproken over de aanwendingsmogelijkheden van de antibiotica, hoewel het bij vele mondziekten reeds het meest werkzame geneesmiddel is gebleken.

In 1929 werd het door Fleming ontdekt, terwijl het klinisch pas tien jaar later door Florey werd toegepast. Na de oorlog werd het middel in de V.S. zonder restricties verkocht, vanaf die tijd kon het onderzoek omtrent de bruikbaarheid van dit product ongestoord plaats vinden. Zelfs in deze zo korte periode zijn er tal van publicaties over penicilline geschreven en is in het algemeen overeenstemming bereikt wat betreft de wijze van toediening.

Uiteraard werden in het begin de doses gelimiteerd tot practisch de minimale. Voor de genezing van acute infecties werden 10.000 E. per drie uur intramusculair ingespoten voldoende bevonden, terwijl 20.000 E. per drie uur aan de hoge kant was. En zelfs met deze geringe dosering kwamen schitterende genezingen tot stand. Door de grotere ervaring zowel als verminderde prijs en grotere beschikbaarstelling, zomede een betere kennis van de therapeutische bloedspiegels en van de genezende werking, is de tendens ontstaan om hogere doses van het middel te geven.

Een acute infectie behoort in 1 of 2 dagen genezen te zijn; minimaal 20.000 E. voor normale infecties en zelfs tot 50.000 E. per 3 uur voor ernstige gevallen. Heroïsche inspuitingen van 1 tot 2 miljoen E. worden ook reeds toegepast.

Allereerst moge zeer summier de werking van de chemotherapeutica en de antibiotica behandeld worden.

De vader van de chemotherapie was Ehrlich, die reeds in 1900 het salversaan lanceerde. Onder chemotherapeutica verstaat men stoffen, die giftig zijn voor pathogene bacteriën doch niet voor het menselijk protoplasma. Ook indien zij niet direct giftig zijn, storen zij de groei van de bacterie of vernietigen het ferment, dat nodig is voor de groei van de bacterie. Wanneer deze groei ophoudt en de bacterie zich derhalve niet meer vermenigvuldigt, is het duidelijk dat het lichaam dan zelf bij machte zal zijn om de bacteriën te vernietigen. Hierop berust dan ook de werking van de sulfapreparaten. Zij zijn derhalve bacteriostaties, echter zelden bactericide.

Het sulfadiazine in doses van 4 tot 6 g per 24 uur wordt wel gebruikt als geneesmiddel voor tand- of mondholtinfecties. Het sulfadiazine wordt tweemaal minder snel dan het sulfanilamide via de urinewegen uitgescheiden, heeft dus een tweemaal hogere bloedspiegel.

Het Nederlandse percoccyde is nauw verwant aan het sulfadiazine. Jammer is het dat de sulfapreparaten toxische verschijnselen teweeg kunnen brengen zoals duizeligheid, oorsuizingen, hoofdpijn, braken, diarree, cyanose, geelzucht, stomatitis, bloedcelveranderingen en zelfs agranulocytose.

ANTIBIOTICA

De grondleggers van het gebruik van deze stoffen zijn (omstreeks 1880) Pasteur met zijn medewerkers geweest. Zij wezen het eerst op het dodend effect dat schimmels bezaten op sommige bacteriën. De werking berust op het antagonisme tussen de ene hoger georganiseerde bacterie of schimmel en de andere.

Penicilline, geïsoleerd uit de *Penicillium notatum*, is weinig toxisch en werkt sterk antagonistisch op Gram-positieve bacteriën zoals strepto-, staphylo-, pneumococcon en spirochaeten. Juister uitgedrukt, gevoelig voor penicilline zijn de meeste bacillaceae en de meeste coccaceae, enkele virussoorten en spirochaeten, terwijl de meeste bacteriaceae, de meeste virussoorten, schimmels en protozoën er weinig gevoelig voor zijn.

Er zijn vier Penicillines bekend, aangeduid als F.G.X.K. Alleen G. wordt gebruikt als geneesmiddel.

Het streptomycine wordt geïsoleerd uit de *Actinomyces griseus* en werkt antagonistisch op Gram-negatieve bacteriën; ook op enkele Gram-positieve bacteriën zoals de tuberkel.

Penicilline tast de zich delende bacterie aan. Er ontstaat n.l. geen deling in een penicilline bevattend milieu. Een typisch verschijnsel is het dat, wanneer men deze stof in een voor de bacterie onvolwaardig voedingsmilieu brengt er niets geschiedt, want de bacterie is in deze omgeving niet in staat zich te delen, blijft dus gewoon bestaan. Brengt men daarentegen penicilline als geneesmiddel in het organisme van een zieke, hetwelk meestentijds een volwaardig voedingsmilieu voor de bacterie betekent, dan zal allereerst een bacteriostase, daarna een bacteriolyse, ten slotte een bactericidie optreden. Een vergelijking van de sulfapreparaten met penicilline en het penicilline valt ver in het voordeel uit van het laatste.

- A. De sulfapreparaten werken niet bij aanwezigheid van een te groot aantal bacteriën. De werking van de sulfa's berust op een wedijver met het para-aminobenzoëzuur om een plaats in het metabolisme van de bacteriecel. Wint het para-aminobenzoëzuur, hetgeen de groeistoffen van de bact. activeert, dan verloopt deze strijd ongelukkig voor de patiënt, wint het sulfapreparaat dan zal door de belemmering van de groei van de bacterie een grote kans van beterschap bestaan. Penicilline daarentegen werkt *altijd* remmend op de bacteriedeling.
- B. De sulfa's zijn niet ongiftig, terwijl penicilline absoluut niet-toxisch is. Er bestaat slechts bij daarvoor gevoelige personen een lichte allergie, hetgeen zich zou uiten in huidreacties, eczeem, erythema. Indien het voor de genezing noodzakelijk is penicilline te blijven toedienen, dient de patiënt eerst gedesensibiliseerd te worden. De bovengenoemde reacties van de huid verdwijnen weer snel als de toediening gestaakt wordt.
- C. De sulfa's zijn onwerkzaam in etterig en necrotisch weefsel, penicilline daarentegen werkt genezend bij deze processen, alleen een zuiver afgekapseld abces zoals wel in de longen kan optreden wordt niet gunstig beïnvloed, omdat bij deze abcessen een slechte bloedverzorging bestaat. Al mag de penicilline-concentratie van het bloed binnen de concentratiebreedte liggen, dan betekent zulks nog niet dat in het centrum van het infiltraat, cq. het necrotisch weefsel dezelfde concentratie aanwezig is. Het is daarom noodzakelijk om gedurende de gehele therapie een bloedspiegel met minstens 10 maal de gevoeligheid

te behouden, afgewisseld met toppen van hoge concentraties. Ook in de tandheelkunde bestaat de mogelijkheid dat met afgekapselde abcessen rekening gehouden moet worden.

Wat verstaat men onder een eenheid penicilline? Dat is de kleinste mogelijke hoeveelheid, opgelost in 50 cc vleesbouillon, die de groei van de standaard staphylococcusstam tegen gaat. Deze bacteriestam is de z.g. Oxfordstaphylococcus van Heatly, de staphylococcus aureus. H. Internationaal wordt deze stam onder No. 6571 van het Lister-instituut te Londen gebruikt.

De Nederlandsche Pharmacopee Commissie (Prof. van Os) gaf de volgende definitie: De eenheid is de werkzaamheid van 0,006 mg van het kristallijne penicilline G natriumzout dat als standaard bewaard wordt in het Institute voor Medical Research te Hampstead.

Er zijn drie manieren waarop het medicament kan worden toegediend:

- 1e. Parenteraal—intramusculair
—intraveneus, druppelinfuur.
- 2e. Oraal, maar dan met 5 maal de hoeveelheid welke intramusculair toegediend wordt.
- 3e. Plaatselijk in de vorm van: poeder, tabletten of kauwgom en zelfs van spoeldrank.

De uitscheiding van penicilline langs de urinewegen verloopt over het algemeen zeer snel. Zo is na intraveneuze injectie na 15 minuten reeds 50—75 % van de toegediende hoeveelheid door de nieren uitgescheiden. Door middel van intramusculaire injecties worden weliswaar niet zulke hoge bloedspiegels verkregen als met intraveneuze toediening, echter blijft de penicilline veel langer in het bloed aantoonbaar. Na intramusculaire injectie van een matige dosis van 25.000—50.000 E penicilline in water of in physiologische zoutoplossing opgelost, kan na ca 3 uur nog penicilline in het bloed worden aangetoond. Voor het onderhouden van een voortdurende penicillinespiegel in het bloed is het dus noodzakelijk om de 3 uur intramusculair te injecteren.

Vanzelfsprekend werd gezocht naar middelen om penicilline te binden. Zo'n middel is b.v. het caronamide. Deze stof vermindert de uitscheidingsnelheid van penicilline omdat het de nieren blokkeert, zodat een injectie van 30.000 E. parenteraal te vergelijken is met 100.000 E. orale penicilline

+ 3 g caronamide. Crosson en anderen beschreven het voordeel van het gebruik van caronamide dat zowel bij orale als bij parentarale toepassing van nut kan zijn. In het laatste geval zijn slechts halveringen van het aantal injecties gebruikelijk. Het caronamide is praktisch onschadelijk, alleen is het mogelijk dat door deze stof misselijkheid en braken ontstaan. Latere onderzoekers zijn evenwel van mening dat het gebruik van caronamide niet van gevaar ontbloomt is. Voor de tandheelkunde zou een orale therapie van groot belang zijn. Er worden nog steeds pogingen in het werk gesteld om oraal toegediende penicilline hetzij beter te doen resorberen dan wel minder snel te doen uitscheiden (o.a. penicilline met een Al.-binding).

Romansky e.a. vonden dat penicilline, opgelost in olie en bijenwas langer werkzaam bleef in het lichaam. Zij vermelden, dat een enkele injectie van 300.000 E. van calcium penicilline in een mengsel van olie en bijenwas (4,8%) gesuspendeerd in 1 cc gedurende 12 uur werkzaam kan zijn. Penicilline in olie met aluminium monostearaat vertraagt de resorptie nog meer. Het bezwaar van deze injecties is de pijnlijkheid van een olie-waspreparaat en het zeer moeilijk zuiver te verkrijgen Aluminium monostearaat. De injectie van deze stof is zeer pijnlijk, wanneer zij niet zeer nauwkeurig gereinigd is. Soms ook werden aan het penicilline enige druppels adrenaline toegevoegd. Maar al deze middelen vallen in het niet bij het korte tijd geleden gevonden procain-penicilline (1948).

Bethea geeft in zijn Year-book of General Therapeutics 1948 het proc.-penicilline aan als de belangrijkste ontdekking op het gebied der antibiotica van dat jaar.

Het heeft alle voordelen en geen nadelen van penicilline in olie en was. Zoals wel bekend zal zijn wordt in Nederland penicilline in de vorm van Na-penicilline G door de Gist- en Spiritusfabriek te Delft in de handel gebracht. Ook voor tandartsen in elke apotheek verkrijgbaar. Zo ook wordt het procain-penicilline sinds korte tijd aldaar vervaardigd. ¹⁾

Procain is de Amerikaanse naam voor novocaïne. Procain-penicilline is weinig oplosbaar in water en het zal dan ook zeer langzaam oplossen wanneer wij een depôt hiervan in het lichaam

¹⁾ Penicilline G-Delft is Depocilline.

brengen. Het is een verbinding van procaïne en penicilline G. Deze bevat 300.000 E. penicilline en 125 milligram novocaïne, zodat met 1.200.000 E. de toxische dosis van het procaïne-zout zou zijn bereikt. Maar evenals het penicilline komt ook het procaïne zeer langzaam vrij, daarom zullen vergiftigingsverschijnselen zelden of nooit bij volwassenen waarneembaar zijn.

Bij een normale intramusculaire injectie van 300.000 E. penicilline met 125 milligram procaïne uit een ad hoc gemaakte suspensie met aqua destillata wordt verondersteld dat de bloedspiegel gedurende \pm 24 uur boven het therapeutisch niveau van 0,03 E. per cc plasma ligt.

Herrell e.a. onderzochten van 10 patiënten het serum gedurende 30 uur. Slechts bij 1 patiënt, was na 24 uur geen therapeutisch effect van het penicilline meer aanwezig, bij 4 patiënten werd na 24 uur en bij 3 na 30 uur nog activiteit geconstateerd. Zij namen geen toxische verschijnselen waar, alleen een waardevolle verlenging van therapeutisch effect.

De voordelen van het procaïne-penicilline zijn:

- 1e. De injectie is vrijwel pijnloos.
- 2e. Desensibilisatie t.o.v. penicilline bij de patiënt, waardoor de allergische reacties zeldzamer worden.

De aanwezigheid van stoffen in de bacteriewereld, welke de werking van het penicilline opheffen, werd door Abraham en Chai reeds in 1940 vastgesteld. De Escherichia Coli blijkt in staat de werking van het middel te vernietigen, zelfs in fijngewreven toestand. In het algemeen worden deze stoffen als penicillinase betiteld. Later bleken meerdere bacteriën in staat deze stof te vormen. Het is dus een groepsnaam geworden.

Belangrijk is de vraag: Ontstaat een toename van de resistentie van bacteriën tegen penicilline?

Het vermogen tot aanpassing aan ongunstige omstandigheden is het kenmerk van het levende, het is een uiting van de verdediging van het individu of de soort tegen invloeden die het voortbestaan bedreigen. Wanneer wij in de tandheelkunde het middel toepassen, moeten wij ongetwijfeld met deze mogelijkheid rekening houden, dus blijf ik er even bij stilstaan.

Duidelijk is dat wanneer met penicilline gevoelige bacteriën gedood worden, er een selectief gezelschap van ongevoelige bacteriën

kan overblijven. Dit brengt dus een indirecte resistentiestijging van de bacteriën tot stand. (Het z.g. masking effect).

Van resistentiestijging mag men echter slechts spreken indien uit de oorspronkelijke gevoelige cellen, individuen ontstaan met grotere weerstand ten gevolge van het antibioticum.

Alle onderzoekers op dit gebied zijn het er over eens dat een resistentiestijging in vitro alleen zeer geleidelijk via vele passages kan worden verkregen. Bovendien is deze stijging nooit spontaan en slechts beperkt tot een deel der bacteriën n.l. de staphylococcen.

Maar de in vitro verworven resistentie verdwijnt weer, wanneer men deze coccus in penicilline-vrij milieu brengt, zij herkrijgen dan snel hun gevoeligheid.

Samenvattend

Penicilline tast de bacteriën aan in een zeer essentieel mechanisme van het energieproces. De weerstandsstijging tegen penicilline geschiedt slechts zeer langzaam en geleidelijk. Het is nog niet met zekerheid uit te maken of dit op een spontane variatie en selectie berust dan wel het directe gevolg is van de werking dezer stof. De weerstandsstijging zou in hoofdzaak een „verlies”-variatie zijn, zodat de ontstane bacteriën minder volwaardig zijn. Deze „verlies”-variatie is in het algemeen een adaptatie en zelden een mutatie, waardoor zij in de meeste gevallen een reversibel karakter heeft en na ophouden van de invloed van penicilline weer verloren gaat.

Theoretisch en ook klinisch blijkt dat deze weerstandsstijging geen vèrstrekkende gevolgen met zich brengt. De resistentie gaat verloren wanneer niet onmiddellijk een nieuwe penicilline therapie volgt. De weerstandsvermeerdering zal niet in één enkele therapeutische toepassing tot grote hoogte kunnen komen. Indien de volgende adequaat is, zullen de wat meer resistente varianten snel uitsterven. Slechts indien het antibioticum in lekenhanden volkomen inadequaat en doelloos zou worden gebruikt, b.v. in schoonheidscrèmes, tandpasta's e.d. lijkt het mogelijk, dat bij langdurig gebruik toename van de weerstand van sommige bacteriën kan optreden.

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR

B e t h e a: Year Book of General Therapeutics '48.

H. M. G o l d m a n n and G u r a l n i c k: Some Uses of Penicillin in Dentistry. Os. O.M. en O.P. Januari '48.

- Goslings: Resistentie stijging van Bacteriën tegen Penicilline en Streptomycine Dig. antib. 1948.
Penicilline-gevoeligheid-spiegel. Penicillinase Dig. antib. 1949.
Wenken voor practische Penicilline Therapie. Dig. antib. 1949.
- Herrell: Penicillin and other Antibiotic agents.
- Kolmer. Acquired Resistance of Bacteria to antibiotic Compounds J.A.D.A. Jan. '49.
- Lopes Cardozo en ten Bokkel Huinink: Nieuwe antibacteriële therapie.