

OVER RESISTENTIE VAN BACTERIËN TEGEN ANTIBIOTICA

Het verschijnsel der bacteriële resistentie moet niet beschouwd worden als een geheel nieuw fenomeen, dat zich manifesteerde toen men bij de bestrijding van infectieziekten ertoe overging antibiotica toe te passen. Wel werd de resistentie een vraagstuk van de eerste orde, toen men niet meer zoals voorheen slechts beschikte over stoffen, die slechts werkzaam waren tegen bepaalde infectieziekten, doch op grote schaal sulfonamiden en antibiotica kon toepassen bij de bestrijding van bacteriën in het zieke lichaam.

Men kan resistentie waarnemen bij iedere bacteriebevolking van voldoende omvang onder invloed van milieufactoren, die door selectie het voortbestaan en de verscheidenheid van de soort verzekeren. Zij is het gevolg van een niet gerichte neiging tot mutatie. Het is echter geenszins zo, dat bacteriën door mutatie een zekere ondergang, veroorzaakt door de bestrijdingsmiddelen, trachten te ontlopen en daarom steeds weer nieuwe therapeutica noodzakelijk maken. Er vindt een selectie plaats met vernietiging van de gevoelige stammen en het op de voorgrond treden van de resistente. Daarnaast blijven er nog talrijke infecties, waar- tegen een sulfonamide of antibioticum optimaal werkzaam blijft.

Sommige bacteriesoorten zijn *homogeen* d.w.z. zij bezitten een vrijwel gelijke gevoeligheid voor bepaalde antibiotica. Daarnaast komen echter soorten voor met aanzienlijke gevoeligheidsverschillen. Zij zijn *heterogeen* en therapeutisch slechts aan te tasten na een gevoeligheidsbepaling van de betrokken stam (staphylococcen). Naast gevoeligheidsverschillen tussen soorten, rassen en stammen blijkt in de reincultuur, dat ook de individuen een verschillende gevoeligheid kunnen bezitten. Zo vindt men culturen van individuen, die geheel streptomycineresistent zijn, dit zijn mutanten. Door selectie worden de gevoeligen vernietigd en de zeldzame resistenten vermeerderen zich. Dit kan voorkomen in vivo wanneer geen combinatie van antibiotica wordt toegediend of het lichaam zich niet teweer stelt. Normaliter worden deze resistente mutanten door de grote aantallen gevoelige overvleugeld.

Men onderscheidt dus: resistentie van het „*streptomycine-type*”, ontstaan door een enkele mutatie. De bacteriën kunnen een hoge resistentie hebben en deze behouden, zij zijn te isoleren uit elke voldoende ontwikkelde cultuur. Daarnaast komt resistentie van het „*penicilline-type*” voor, waarbij z.g. fluctuerende varianten optreden, dit zijn bacteriën met verhoogde resistentie (fenotypische resistentie), die door de afstammelingen *niet* behouden wordt. Wel wordt de gemiddelde resistentie van de bevolking iets hoger, maar deze blijft gering. De meest resistente individuen zijn dus ofwel fluctuerende varianten ofwel dubbele mutanten, welke laatste bij isolering steeds hogere resistentie kunnen geven. Tenslotte kunnen deze veelvuldige mutaties door hun cumulatief effect zeer resistente kiemen geven. Men kan dit in vitro bereiken door een reeks overentingen bij aanwezigheid van een toenemende concentratie van het antibioticum. Dit proces wordt ook wel adaptatie of harding genoemd en komt dus neer op voortgezette selectie van steeds resistentere mutanten.

Bij chronische of subacute infectieziekten is de eerste vorm van resistentie als

boven beschreven dus gevaarlijk, daar hierbij een langdurige medicamentatie moet worden toegepast met als gevolg het vernietigen van de gevoelige en het overwegen van resistente stammen. Bij het „penicilline-type”, met zijn geringe resistentieverschillen is een voldoende hoge concentratie in staat de vernietiging van de totale infecterende flora te bewerken inclusief de meer resistente mutanten. Reageert de patiënt niet meer gunstig op het therapeuticum en is dus het ziekteproces resistent geworden, dan betekent dit niet het resistent worden der bacteriën, doch dan wijst dit op een grondige verandering in de infecterende flora.

Voor de kliniek is van groot belang welke waarde moet worden toegekend aan de gevoeligheidsbepaling. Blijkt een bacterie in vitro resistent dan is dit in vivo ook het geval, is zij in vitro gevoelig voor een antibioticum dan kan in vivo de omgeving dit tegengaan. De gevoeligheidsbepaling wijst op bacteriostase, wat voor de genezing voldoende is, omdat ook het lichaam meewerkt door de vorming van antilichamen en door phagocytose. Endocarditis echter is een voorbeeld van een geval, waarbij de localisatie der kiemen een natuurlijke afweer onmogelijk maakt en bactericide geëist moet worden. De waarde van de gevoeligheidsbepaling is ook afhankelijk van de mate, waarin het onderzochte materiaal respresentatief is. Dit is aan twijfel onderhevig, wanneer de infecterende flora heterogeen is. Ook de plaats waarvandaan het onderzoekmateriaal afkomstig is speelt een rol. De gevoeligheid is dus niet exact kwantitatief op te geven, doch slechts in algemene termen. Een juiste interpretatie van de laboratoriumgegevens eist een goede samenwerking met de clinicus. Ook bij menginfecties is de correlatie tussen het ziekteverloop en de gevoeligheid verstoord. Bij infecties met heterogene soorten is de gevoeligheidsbepaling onontbeerlijk, daar het gevoeligheidspatroon zo uiteenloopt. Bij homogene soorten, waarvan de gevoeligheid bekend is kan dit onderzoek achterwege blijven. Bij de behandeling van een infectieziekte met een antibioticum kan een ongunstige keer te wijten zijn aan:

1. *superinfectie* door ongevoelige, aanvankelijk weinig talrijke soorten, die na vernietiging der oorspronkelijke infecterende soort pathogeen gaan werken.
2. verstoring van de verhouding tussen de stammen, waarbij de overheersende gevoelige stam is vernietigd en een resistente de overhand krijgt;
3. *kruisinfectie* van buitenaf, infectie door een staphylococceen-dragers. Dit komt in ziekenhuizen voor waar het antibioticum het meest wordt gebruikt en de resistente stammen door voortdurende selectie veelvuldiger voorkomen en ook verspreid kunnen worden.
4. wijziging in de verhouding tussen de individuele bacteriën afzonderlijk met een geleidelijk toenemen van de resistente mutanten, voorkomend bij chronische of subacute processen.

Beperking van de bacteriële resistentie kan worden nagestreefd door gebruikmaking van combinaties van antibiotica of chemotherapeutica, waardoor het overwegen van resistente mutanten kan worden voorkomen, daar zij niet licht tegen beide stoffen resistent zullen zijn. Tevens is een synergetisch effect mogelijk. Bestrijding van menginfecties vormt een speciale indicatie hier toe. Voorts is het gewenst bij de toepassing van breedspectrum antibiotica de nodige voorzichtigheid te betrachten, teneinde het aantal superinfecties te beperken. Men beveelt aan deze stoffen profylactisch te combineren met vitaminen van het B-complex. Het voorkomen van kruisinfecties in gemeenschappen en vooral in ziekenhuizen is een belangrijke zaak. Men dient in dit verband dan ook iedere overdreven toe-

diening van antibiotica na te laten. Zij zouden eigenlijk alleen moeten worden toegepast bij infecties van voldoende ernstige aard, waartegen zij zeker effectief zijn. Staat de gevoeligheid van de bacterie niet vast, dan dient een gevoeligheidsbepaling vooraf te gaan. Het preventief gebruik van antibiotica teneinde complicaties te voorkomen zou uitsluitend in bijzondere gevallen moeten plaats vinden, wanneer de gevaarlijke bacteriële complicatie werkelijk te vrezen is; dit geldt zowel voor virus- en infectieziekten als voor operatieve ingrepen, bij welke de aseptische techniek niet door antibiotische preventie vervangen kan worden. Bij bedachtzame toepassing van antibiotica wordt niet alleen een te snelle selectie van natuurlijk resistente stammen voorkomen, maar ook een onnodige specifieke sensibilisatie van talrijke personen, die dan, overgevoelig geworden, een hoogst noodzakelijke optimale specifieke behandeling zouden moeten missen wanneer deze in de hoogste mate wenselijk is.

(Lit. Digesta Antibiotica 1957, No. 2).