

# Algemeen medische informatie

## Gebitsprothese besmet met ziekenhuisbacterie

Herhaaldelijk verschijnen er in de pers berichten over een tijdelijke sluiting van ziekenhuisafdelingen wegens een besmetting met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA is zeer gevreesd, omdat deze bacterie resistent is voor gangbare antibiotica en daardoor moeilijk te behandelen infecties kan veroorzaken bij patiënten met een verminderde weerstand. In Nederland behoren ziekenhuisepidemieën met deze bacterie tot nu toe tot de zeldzaamheden door strikte hygiënische maatregelen en door prompte isolatie van uit buitenlandse ziekenhuizen gerepatrieerde patiënten.

Desondanks ontstaan er soms toch ziekenhuisepidemieën met MRSA. In *The Lancet* (1995; 345: 1577) wordt een epidemie door deze bacterie beschreven in een Fins ziekenhuis. Daar werden uitgebreide pogingen ondernomen om de bacterie uit te roeien. Zo kregen alle besmette patiënten een speciale therapie en werden de dragers van de bacterie opgespoord en behandeld met een intranasale en dermale antibacteriële zalf (mupirocine 2%). Toch kwam de infectie bij sommige patiënten weer terug. Bij een speurtocht naar de mogelijke oorzaak voor deze terugval kwam men op het idee de gebitsprothesen van de patiënten ook eens te onderzoeken. Toen bleek dat bij 3 patiënten de prothese was gekoloniseerd door MRSA.

De gebitsprothesen konden niet zonder meer gereinigd worden van MRSA, omdat deze gemaakt zijn van materiaal dat niet door verhitting gesteriliseerd kan worden zonder ernstige schade op te lopen. Er werd daarom voor iedere prothese een speciale plastic mal ontwikkeld om deze tijdens het sterilisatieproces in vorm te houden. Op die manier kon het Finse ziekenhuis eindelijk bevrijd worden van MRSA.

## Suikerhoudende geneesmiddelen

Sinds 1984 bevat de *British National Formulary*, het Britse overzicht van verkrijgbare geneesmiddelen, de volgende waarschuwing: 'Hoewel vloeibare geneesmiddelen bijzonder geschikt zijn voor kinderen, bevatten deze in veel gevallen suiker, wat tandbederf in de hand werkt. Waar mogelijk moeten suikervrije preparaten worden voorgeschreven.' Aanvankelijk was dat voor de Britse artsen moeilijk, want er waren maar weinig suikervrije preparaten voor kinderen op de markt. Met ingang van 1986 werden echter in de Britse geneesmiddelen-gids alle preparaten die geen sucrose, glucose of fructose bevatten, speciaal als suikervrij aangegeven. Dat vormde een belangrijke stimulans voor de farmaceutische industrie om dergelijke preparaten te fabriceren.

Verkrijgbaarheid betekent echter niet noodzakelijkerwijs dat deze geneesmiddelen nu ook werkelijk veel worden voorgeschreven en gebruikt. Uit een onderzoek van het University Dental Hospital van Manchester naar het gebruik van de pijnstillers paracetamol in de jaren 1991 tot en met 1993, blijkt dat ongeveer één derde van de voorgeschreven paracetamol drank suikervrij is. Er was in die jaren wel een duidelijke toename in het gebruik van suikervrije preparaten: van 29% in 1991 naar 37% in 1993 (*BMJ* 1995; 311: 362). Merkwaardig genoeg blijken artsen bij het voorschrijven van goedkope, niet-merkgeneesmiddelen (generieke middelen) – iets wat ook in Groot-Brittannië wordt gestimuleerd – nauwelijks suikervrije middelen te kiezen: 24% van de paracetamol drank was generiek en daarvan was slechts 4% suikervrij. Dat wijst erop dat naarma-

te het generieke voorschrijven toeneemt, het gebruik van suikervrije paracetamol afneemt, tenzij dit speciaal wordt gestimuleerd.

Uit een eerder onderzoek naar het voorschrijfbeleid van artsen bij kinderen, blijkt dat de voornaamste reden om voor niet-suikervrije geneesmiddelen te kiezen nogal voor de hand liggend is: de artsen denken er gewoon niet aan. Enkelen zijn van mening dat het effect van suikerhoudende geneesmiddelen verwaarloosbaar is in verhouding tot de verdere suikerinname van de kinderen. Jonge kinderen krijgen geneesmiddelen echter meestal juist voor het slapen toegediend of 's nachts en dan is het gebruik van suiker extra belastend, onder andere omdat 's nachts de speekselproductie minder is, waardoor het vermogen afneemt om de zuren te bufferen die door suiker ontstaan.

In Nederland wordt in de meest gebruikte geneesmiddelen-gids, het *Farmacotherapeutisch Kompas*, niet speciaal aangegeven of een bepaald preparaat suikervrij is. Wel bestaat sinds vorig jaar de verplichting op de bijsluiter alle bestanddelen te vermelden. Daaraan kan de individuele arts of tandarts dus aflezen of een medicament al dan niet suiker bevat. Er is geen speciaal beleid om het voorschrijven van suikervrije geneesmiddelen te stimuleren.

Juist nu er meer aandacht komt voor het gevaar van tandbederf door suikerhoudende geneesmiddelen en door bijvoorbeeld limonade of een andere zoete drank voor het slapen, is het extra vreemd dat er onlangs in het *British Medical Journal* (1995; 310: 1498-500) een pleidooi stond voor het gebruik van sucrose als pijnstillers. Het ging hier om een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 60 pasgeborenen, waarbij de helft vlak voor een pijnlijke ingreep een lepeltje met 50% glucoseoplossing kreeg toegediend. Het bleek dat de duur en de heftigheid van het huilen duidelijke verminderde. Conclusie van de onderzoekers: sucrose op de tong is een bruikbare vorm van pijnstilling bij pasgeborenen kinderen.

## Biologische afweer met stikstofoxyde

In het tijdschrift *Nature Medicine* zijn kort geleden enkele artikelen verschenen over de essentiële rol die stikstofoxyde in de mond- en keelholte speelt bij de weerstand tegen schimmels en bacteriën. Stikstofoxyde (NO) is een klein molecuul met een buitengewoon korte levensduur, maar het is desondanks betrokken bij een groot aantal verschillende en complexe biologische processen. Stikstofoxyde reageert bijzonder snel met andere moleculen in de omgeving, omdat het een ongepaard elektron bevat. Het is een zogenoemde vrije radicaal. Nog niet zo lang geleden was stikstofoxyde één van de giftige gassen op de lange lijst van ongewenste milieuvervuilende stoffen. Het zit in sigaretterook en smog, zou slecht zijn voor de ozonlaag en misschien zelfs kankerwekkend. In 1988 kwam de ommekeer: een stof die geproduceerd wordt door het endotheel – de binnenbekleding van de bloedvaten – en die een bloeddruk-daling veroorzaakt, bleek niets anders dan het tot dan toe gewraakte stikstofoxyde te zijn. Het fungeerde in ons lichaam dus als een boodschapperstof (transmittor)! Dit was het begin van een succesverhaal dat uiteindelijk culmineerde in een vloed aan publikaties. Stikstofoxyde zou niet alleen de bloeddruk regelen, maar ook betrokken zijn bij de afweer tegen kankercellen, een rol spelen bij het geheugen, zorgen voor de peristaltiek in het maag-darmkanaal en zelfs de erectie van de penis tot stand brengen.

Binnen allerlei regelsystemen, zoals dat van de vaatspanning, worden kleine pulserende hoeveelheden stikstofoxyde uitgescheiden. Er zijn echter ook cellen die een speciaal enzym bezitten waarmee grote hoeveelheden stikstofoxyde tegelijk kunnen worden gevormd. In dergelijke concentraties heeft stikstofoxyde een giftig effect. Allerlei cellen in ons lichaam gebruiken stikstofoxyde daarom als middel tegen bacteriën, schimmels en virussen. De macrofagen bijvoorbeeld, bepaalde afweercellen, produceren tijdens infectieziekten gedurende langere perioden grote hoeveelheden stikstof. Dat dat van groot belang is, werd duidelijk toen men een celkweek met macrofagen behandelde met remmers van dat stikstofproducerende enzym. Het bacteriedodende vermogen van de afweercellen bleek geheel te verdwijnen. Het zijn dus de omvang en de tijdsduur van de synthese van stikstofoxyde die bepalen of stikstofoxyde een regulatoire rol speelt dan wel een celdodend effect heeft.

Het vermogen om giftige hoeveelheden stikstof te vormen is niet voorbehouden aan de macrofagen. Uit een artikel in *Nature Medicine* (1995; 1: 370-3) blijkt bijvoorbeeld dat ook de epitheelcellen die de neusbijholten van binnen bekleden, grote hoeveelheden stikstofoxyde uitscheiden. De concentratie van deze stof loopt daardoor in de bijholten zo hoog op, dat die vergelijkbaar is met de hoogst toegestane atmosferische vervuiling met stikstofoxyde (25 ppm). De Zweedse onderzoekers die dit hebben aangetoond, denken dat dit verklaart waarom de neusbijholten onder normale omstandigheden steriel zijn, terwijl toch de bacteriën in de neusholte zo dichtbij zijn.

In hetzelfde tijdschrift (*Nature Medicine* 1995; 1: 552-7, commentaar: 515-7) tonen Amerikaanse onderzoekers aan dat stikstofoxyde vermoedelijk ook essentieel is bij het tegengaan van schimmelvorming in de mondholte. Een blokkade van het vermogen om stikstofoxyde te produceren leidde bij muizen tot een ernstige infectie met *Candida albicans* op de slijmvliezen van de mond en de maag. Er zijn ook aanwijzingen dat stikstofoxydeproductie in het maagslijmvlies de groei van *Helicobacter pylori* tegengaat en dus van belang is om maagzweren in bedwang te houden.

In nog weer een ander artikel in *Nature Medicine* (1995; 1:

546-51) wordt aandacht besteed aan mogelijke bronnen van stikstofoxyde van buiten het lichaam. Het blijkt dat ook nitraten in de voeding kunnen bijdragen aan de verdediging van de mondholte tegen indringers. In een commentaar wordt het idee dat nitraathoudende voedingsproducten kunnen bijdragen aan de mondhygiëne ietwat ironisch genoemd. In de afgelopen dertig jaar is er namelijk veelvuldig gerapporteerd over het kankerverwekkende effect van nitraten in bijvoorbeeld spinazie en sla en in stoffen die slagers gebruiken om vlees bij te kleuren. Dat kankerverwekkende effect is echter alleen bij dieronderzoek aangetoond; epidemiologisch onderzoek bij de mens heeft nooit een verband kunnen leggen tussen voedingsnitraten en maagkanker. Uit het artikel in *Nature Medicine* blijkt nu dat Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën in de mondholte nitraten omzetten in nitriet. In een zuur milieu ontstaat daaruit vervolgens stikstofoxyde. Op die manier zorgen de bacteriën er dus voor dat hun eigen aantal beperkt blijft. Het is overigens voorstelbaar dat dit effect onder bepaalde omstandigheden ook kan bijdragen tot ontstekingsverschijnselen in de mond. Als bijvoorbeeld de sulcus gingivalis een groot aantal zuurvormende bacteriën bevat, kan daar ter plekke zoveel stikstofoxyde ontstaan dat dit tot gingivitis leidt. In die omstandigheden zou het dus juist weer gunstig zijn om de inname van nitraat met de voeding te beperken. Het is dan zaak ervoor te zorgen dat eerst deze zuurproducerende bacteriën uit de pockets verdwijnen.

Hoe gevaarlijk het is als de afweer met stikstofoxyde uit de hand loopt, ziet men bij een septische shock. Dat is een vaak dodelijke complicatie bij ernstige bacteriële infecties. Als reactie op bacteriële gifstoffen worden er dan door de macrofagen zoveel stikstofoxyden uitgescheiden, dat er een ernstige bloeddrukdaling optreedt. Het inzicht dat stikstofoxyde hierbij een rol speelt, heeft al geresulteerd in een hele nieuwe behandeling van deze aandoening: bij een aantal patiënten is het gelukt om deze shocktoestand te doorbreken met stikstofoxyderemmers. (Bron: Overzichtsartikel: Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-206).

J.B. Meijer van Putten, wetenschapsjournalist