

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 9

20 juli 1979

ANTIMICROBIELE MIDDELEN*

Hoe te gebruiken?

De toepassing van antimicrobiële middelen heeft een spectaculaire ontwikkeling doorgemaakt. Met het toenemen van het gebruik zijn ook de problemen van de ongewenste reacties en van de ontwikkeling van resistentie meer aan het licht gekomen.

ONGEWENSTE REACTIES

Ongewenste reacties kunnen direct of korte tijd na de toediening van antimicrobiële middelen aan de dag treden. Voorbeelden zijn nier- en gehoorbeschadiging door aminoglycosiden vooral bij patiënten bij wie de nierfunctie is verminderd; voorts de anafylaxie door penicilline. Ook worden genoemd de leverafwijkingen door de parenterale toediening van tetracycline, maar meestal was hierbij sprake van overdosering.

Sommige verschijnselen treden pas veel later op; een voorbeeld is de schade aan het gebit wanneer aan jonge kinderen, of aan de moeder tijdens de zwangerschap tetracycline is gegeven.

Voorts werkt lokale toepassing van antimicrobiële middelen het optreden van overgevoeligheid in de hand; hiervan is neomycine een voorbeeld.

ONTWIKKELING VAN RESISTENTIE

De ontwikkeling van bacteriële resistentie waardoor antimicrobiële middelen geen effect meer hebben is van nog grotere betekenis. Naarmate deze farmaca in een bepaald milieu meer worden toegepast blijkt bacteriële resistentie vaker voor te komen. Ook het toevoegen van geringe hoeveelheden antibiotica aan het voeder van jonge die-

ren (biggen, kalveren, kuikens) ter bevordering van de groei en sporen antibiotica in melk afkomstig uit uierzalf, hebben aan dit resistentieprobleem bijgedragen. Ten einde de ontwikkeling en verbreiding van resistentie zoveel mogelijk te beperken is een doelmatig gebruik van antimicrobiële middelen dan ook een noodzaak.

ALGEMENE RICHTLIJNEN VOORDE TOEPASSING

Wanneer toepassen?

Antimicrobiële middelen dienen alleen op duidelijke indicatie te worden toegepast. Lang niet alle infecties behoeven een antimicrobiële therapie. Banale salmonellosen die beperkt blijven tot het maagdarmkanaal behoeven slechts een symptomatische behandeling. Vele andere infecties zullen eveneens spontaan genezen door de humorale en cellulaire afweermechanismen waarover het lichaam in normale omstandigheden beschikt.

In dergelijke situaties zijn aan het toedienen van antimicrobiële farmaca dan ook alleen maar nadelen verbonden, gezien de mogelijke bijwerkingen en het risico dat zich resistentie ontwikkelt. Het is dan ook onjuist bij symptomen als koorts zonder meer antimicrobiële middelen voor te schrijven. De toepassing van een antimicrobieel middel is pas verantwoord als vaststaat dat de ziekteverwekker, althans in vitro, voor het desbetreffende middel gevoelig is en dat ter plaatse van de infectie een voldoende hoge concentratie kan worden bereikt. Ook moet het verenigbaar zijn met andere geneesmiddelen die aan de patiënt worden toegediend. Niet bij iedere pa-

* Dr A. Manten, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

tiënt met een infectie kan de uitslag van het kweek- en resistentie-onderzoek worden afgewacht. Het ziektebeeld, of de door microscopisch onderzoek (o.a. Gram-preparaat) vermoede ziekteverwekker, is dan bepalend voor de keus.

Alvorens microbiële middelen toe te dienen moet men materiaal voor bacteriologisch onderzoek (b.v. bloed, urine, faeces) verzamelen; dit dient om latere moeilijkheden bij de diagnostiek te vermijden.

Zodra de uitslag van dit onderzoek bekend is kan de antimicrobiële therapie zo nodig worden bijgestuurd.

Toepassing bij een verminderde immunologische afweer

Doorgaans wordt een antimicrobieel middel gegeven om de immunologische afweermechanismen van de patiënt te hulp te komen en de ziekteduur te bekorten. Indien de immunologische afweer normaal is maakt het niet uit of het antimicrobiële middel bactericide (b.v. antibiotica uit de penicillinegroep en cefalosporinen) of bacteriostatisch (b.v. de tetracyclinen en erytromycine) is. Wanneer de immuniteit sterk is afgenomen zullen bacteriostatische middelen veelal tekort schieten om de ziekte te overwinnen. In dat geval dienen alleen bactericide farmaca te worden toegepast. Een deficiënte immuniteit kan het gevolg zijn van bepaalde ziekteprocessen zoals leukemie, agranulocytose, hypogammaglobulinemie of van het gebruik van geneesmiddelen zoals corticosteroiden of cytostatica.

Het gebruik van combinaties

Het combineren van antimicrobiële middelen biedt soms voordelen:

- synergisme

Wanneer sommige antimicrobiële middelen worden samengevoegd is het antibacteriële effect van de combinatie soms groter dan op grond van het effect van elke stof afzonderlijk zou worden verwacht.

- een verbreding van de werkingssfeer

Het gebruik van twee of meer antimicrobiële middelen met verschillende werkingsspectra biedt de mogelijkheid tot een wederzijdse aanvulling. Daardoor wordt een grotere trefzekerheid verkregen bij infecties van onbekende etiologie indien de tijd ontbreekt voor een volledig bacteriologisch onderzoek.

- een preventieve werking op de ontwikkeling van resistentie

Vooraf de behandeling van tuberculose met een combinatie van middelen steunt op dit principe.

Soms zijn aan combinaties nadelen verbonden:

- antagonisme

Het samenvoegen van antibacteriële stoffen kan ook leiden tot een effect dat kleiner is dan op grond van het effect van elke stof afzonderlijk zou worden verwacht. Dit verschijnsel, dat wordt aangeduid als antagonisme, betekent echter niet dat de antimicrobiële middelen elkaars werking volledig opheffen. Dit is het geval indien bactericide antibiotica zoals de penicillinen of de cefalosporinen worden gecombineerd met bacteriostatische antibiotica zoals met de tetracyclinen, chlooramfenicol, erytromycine en de antibiotica uit de lincomycinegroep. De genoemde bactericide antibiotica hebben alleen effect op zich delende bacteriën; zij verliezen hun effect wanneer ook bacteriostatische antibiotica worden gegeven die de deling van bacteriën verhinderen. De werkzaamheid van het bacteriostatische middel blijft daarbij meestal intact.

BACTERIELE RESISTENTIE

De laatste jaren is gebleken dat van een aantal bacteriën het gevoeligheidspatroon door antimicrobiële middelen is gewijzigd. Bij verschillende soorten zijn resistente varianten ontstaan die in verminderde mate, of soms geheel niet meer voor een bepaald antimicrobieel middel gevoelig zijn.

Deze resistentie kan bovendien overdraagbaar zijn, niet alleen op bacteriën van dezelfde, maar ook op die van een geheel andere soort.

Voorbeelden zijn de ampicilline-, chlooramfenicol- en tetracycline-resistente stammen van *H. influenzae*, penicillineresistente pneumokokken en gonokokken.

De gevoeligheid van de ziekteverwekker voor het gekozen antimicrobiële middel dient - zo dit enigszins mogelijk is - vóór de behandeling te worden vastgesteld.

INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Zoals eerder is gezegd moet bij de behandeling met antimicrobiële midde-

len rekening worden gehouden met de mogelijkheid van interactie met andere geneesmiddelen en met voedsel. Melk en melkproducten hebben een nadelige invloed op de resorptie van tetracyclinen, met uitzondering van doxycycline (Vibramycin®). Ook antacida en ijzerverbindingen doen de resorptie van tetracyclinen afnemen. Vele antibacteriële farmaca worden slechts in voldoende mate geresorbeerd indien zij op de lege maag worden ingenomen. Rifampicine kan de activiteit van metaboliserende leverenzymen stimuleren. Oestrogenen worden daardoor sneller geïnactiveerd zodat de anticonceptiepil minder betrouwbaar wordt. Wanneer aan de patiënt penicilline of één van de cefalosporinen te zamen met probenecide wordt gegeven, worden de genoemde antibiotica in geringere mate uitgescheiden en blijven ze daardoor langer werkzaam. Deze interactie kan ten gunste zijn van de therapie.

SPECIALE MAATREGELEN

Voor de toepassing van aminoglycosiden is de nodige ervaring vereist wegens de toxiciteit van deze stoffen. Ook brengt de ontwikkeling van resistentie voor deze antibiotica soms bijzondere problemen mee. De behandeling dient dan ook slechts plaats te vinden in een ziekenhuis; de dosering geschiedt bij voorkeur op geleide van de bloedspiegels. Voorts moet geregeld hoor- en nierfunctie-onderzoek worden verricht. Op afdelingen voor intensive care en in die voor patiënten met brandwonden, wordt met name vrij veel gentamicine gebruikt. Er hebben zich daar soms ernstige complicaties voorgedaan door een onvoorziene ontwikkeling en verspreiding van voor dit antibioticum resistente bacteriestammen. Ten einde besmetting van patiënten van deze afdelingen met resistente bacteriën zoveel mogelijk te voorkomen worden diegenen onder hen die met aminoglycosiden worden behandeld wel in isolatie, of althans op aparte afdelingen verpleegd. Deze maatregel wordt in het kader van het zogenoemde antibioticabeleid dan ook wel aanbevolen, maar is in de praktijk niet altijd te verwezenlijken.

LOKALE TOEPASSING

Aan het lokale gebruik van antibiotica zijn vele bezwaren verbonden. Door de

toepassing van antimicrobiële middelen in huidzalven zijn sensibilisatie en algemene overgevoeligheidsreacties opgetreden. Contactdermatitis door neomycine- en chlooramfenicolzalf komt bij voorbeeld nogal eens voor. Penicilline en sulfonamiden worden wegens hun sensibiliserende werking niet meer in huidzalf toegepast. Ook van andere antibiotica (b.v. framycetine, gentamicine) is de lokale toepassing gecontraïndiceerd of aan voorschriften gebonden. Voorts kan overgevoeligheid ontstaan voor chemisch verwante stoffen. Deze kruisallergie komt bij voorbeeld bij de aminoglycosiden onderling voor.

De lokale toepassing van antimicrobiële middelen werkt bovendien de ontwikkeling van resistentie in de hand, met het risico dat dan tevens resistentie ontstaat voor chemisch verwante antibacteriële farmaca. Op deze wijze kan het voorkomen dat sommige aminoglycosiden (b.v. tobramycine, gentamicine, kanamycine) bij ernstige infecties geen effect meer hebben. Indien neomycine plaatselijk wordt toegepast bij grote verwondingen kan zoveel van deze stof worden geresorbeerd dat doofheid ontstaat. De orale profylaxe met antibiotica die bij darmoperaties vaak is en wordt toegepast is niet altijd afdoende gebleken. Parenteraal toegediende antibiotica zijn bij operaties van het colon werkzamer ter preventie van infecties door verslepte darmbacteriën. Soms evenwel biedt een lokale behandeling met antimicrobiële middelen belangrijke voordelen. Een voorbeeld is het zilversulfadiazine dat bij de behandeling van uitgebreide brandwonden wordt gebruikt.

Doorgaans moeten de voor- en nadelen van lokale toepassing tegen elkaar worden afgewogen. Meestal moet het lokaal gebruik van antimicrobiële middelen worden afgeraden. Zo men al antimicrobiële middelen lokaal wil toepassen gaat de voorkeur uit naar stoffen zoals bacitracine, virginiamycine, clioquinol (Vioform®) en chloorquinaldol (Sterosan®), die zelden of nooit voor algemene doeleinden worden gebruikt. In geen geval mogen antimicrobiële middelen voor lokaal gebruik worden aangewend die ook bij ernstige infecties toepassing vinden (aminoglycosiden).

NIEUWE INZICHTEN OMTRENT DE PROFYLACTISCHE TOEPASSING

Over het algemeen zijn de ervaringen met het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in ziekenhuizen niet erg gunstig geweest. Wegens de mogelijkheid van superinfecties en de kans dat zich resistentie ontwikkelt zijn de risico's van een dergelijke toepassing niet gering.

Een profylactische toediening van antimicrobiële middelen is wel zinvol indien deze is gericht tegen de infectiekiemen die bij bepaalde ingrepen vaak worden gevonden. Deze middelen dienen daarbij slechts kortdurend (tijdens de operatie) en in adequate doses te worden toegepast. De kans op een zich ontwikkelende resistentie is dan minimaal. Het spreekt vanzelf dat een dergelijke profylaxe slechts dan geïndiceerd is indien er een duidelijk risico is van bacteriële besmetting van het operatieveld en indien de kans op postoperatieve infecties onaanvaardbaar hoog is. Voorbeelden zijn grote gewrichtsoperaties, open-hartchirurgie, uitgebreide gynaecologische operaties en bepaalde operaties van het maag-darmkanaal.

Voorts wordt bij patiënten met een gewrichtsprothese of met defecte hartkleppen profylaxe met antibacteriële middelen toegepast indien zij een operatie of een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan.

Bij het profylactische gebruik verdienen bactericide middelen de voorkeur; flucloxacilline tegen stafylokokken, tobramycine + clindamycine (en/of metronidazol) tegen darmbacteriën (een combinatie van anaerobe en aerobe bacteriën). Bij allergie voor penicillinen kan men zijn toevlucht nemen tot erytromycine.

NIET-MEDISCH GEBRUIK VAN ANTIMICROBIELE MIDDELEN

In vele landen wordt op grote schaal gebruik gemaakt van antibiotica in de (pluim)veeteelt om de groei van jonge dieren te bevorderen. Een niet onaanzienlijk deel van de wereldproductie van antibiotica vindt toepassing voor deze niet-medische doeleinden.

In de meeste landen zoals ook het onze, wordt het gebruik van antibiotica die in de geneeskunde worden toegepast voor dergelijke doeleinden evenwel geleidelijk afgeschaft. Thans wordt vaak alleen nog gebruik gemaakt van antibiotica die speciaal voor dit doel zijn ontwikkeld zoals flavomycine en mocimycine.

Op deze wijze kan worden voorkomen dat zich resistentie ontwikkelt voor antibiotica die voor medische doeleinden worden toegepast. Ook problemen door het ontstaan van allergie (b.v. door het voorkomen van penicilline in vlees of melk) kunnen hierdoor worden vermeden.

CONCLUSIE

Het is noodzakelijk antibiotica doelmatig toe te passen om het optreden van toxische reacties en de ontwikkeling van bacteriële resistentie zoveel mogelijk te beperken.

Enkele richtlijnen daartoe zijn:

- uitsluitend gebruiken op gerichte indicatie;
- adequaat doseren;
- controleren van het effect en van de bijwerkingen;
- bij voorkeur niet lokaal gebruiken;
- slechts in enkele situaties profylactisch toepassen;
- antibiotica die ook voor medische doeleinden worden toegepast niet toevoegen aan veevoeder en aan uierzalf.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. I.Ph.L. Koperberg, Utrecht	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning, Prof. Dr. T. Huizinga, Dr. I.Ph.L. Koperberg, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen