

KOLONISATIERESISTENTIE*

INLEIDING

In de verre alsook in de nabije omgeving van de mens bevinden zich vele - waaronder potentieel pathogene - micro-organismen. Bacteriën en schimmels zijn niet alleen te vinden in de lucht, in de grond, op voorwerpen en in voedsel, maar ook op het menselijk lichaam. Op de huid en vooral in het maag-darmkanaal kunnen ze in grote aantallen worden aangetroffen. Afhankelijk van de plaats van het menselijk lichaam die wordt onderzocht, kan het aantal bacteriën op de huid variëren van 10^2 - $10^6/cm^2$. Het aantal bacteriën in het maag-darmkanaal van de mens is zo mogelijk nog groter: zo worden in het colon ongeveer 10^{10} - 10^{12} bacteriën per gram darminhoud gevonden. Onder de vele soorten bacteriën zijn er slechts enkele potentieel pathogeen: dat wil zeggen dat ze alleen onder bepaalde omstandigheden infecties veroorzaken.

De mens is, microbiologisch gezien, voor de geboorte steriel, maar komt al tijdens de passage door het geboortekanaal met allerlei soorten bacteriën in contact. Welke soorten dit betreft, is afhankelijk van die welke in de buurt zijn. Kolonisatie (d.w.z. aanwezigheid van delende micro-organismen zonder klinische verschijnselen te geven) treedt alleen op met die soorten, die door het lichaam worden geaccepteerd. De darmflora blijkt te bestaan uit een min of meer constant gedeelte en een variabel gedeelte. Het constante deel noemen we de residente darmflora. De opbouw hiervan begint direct na de geboorte, terwijl in de loop van ongeveer twee jaar de uiteindelijke samenstelling blijkt te worden verkregen.¹ Dit is het overgrote deel (> 99,9%) van de darmflora en bestaat uit strikt anaërobe bacteriën.

Een zeer klein deel van de darmflora is variabel in samenstelling en wordt de transiënte darmflora genoemd. Het betreft voornamelijk de facultatief anaërobe bacteriën (d.w.z. bacteriën die - i.t.t. de strikt anaëroben - zowel met als zonder zuurstof kunnen leven) die potentieel pathogeen zijn. Meestal lukt het deze flora niet om te koloniseren: de bacteriën gaan dood of worden weer uitgescheiden. Dat het de transiënte flora niet lukt zich te handhaven in het

maag-darmkanaal, is het resultaat van een ingewikkeld mechanisme dat koloniseringsresistentie wordt genoemd. In dit nummer van het Geneesmiddelenbulletin wordt nader ingegaan op het begrip koloniseringsresistentie en de betekenis daarvan voor de praktijk.

Definitie van de koloniseringsresistentie

De term koloniseringsresistentie (KR) is in het begin van de jaren zeventig ingevoerd door Van der Waaij² en wordt gedefinieerd als de weerstand die een micro-organisme ondervindt wanneer het zich tracht te vestigen in een bepaalde tractus van het menselijk lichaam. Hoewel elke tractus een KR heeft, wordt de term meestal gebruikt in verband met het maag-darmkanaal. In het vervolg wordt met KR steeds - tenzij anders is vermeld - de KR van het maag-darmkanaal bedoeld. De KR is hoog wanneer een grote orale besmettingsdosis nodig is om te resulteren in kolonisatie. Omgekeerd is de KR laag wanneer reeds na geringe orale besmetting kolonisatie optreedt. De KR kan 'in maat en getal' worden uitgedrukt en wordt dan gedefinieerd als de logaritme van die orale besmettingsdosis die bij 50% van een groep muizen na 14 dagen nog kolonisatie in de darm (faeces) veroorzaakt.²

De term KR is weliswaar nieuw, het verschijnsel is dat geenszins. Het is reeds lang bekend dat de orale dosis Salmonella's die resulteert in klinisch manifest worden van een salmonellose (diarree) onder andere afhangt van de pH van de maag (zie verder). Ook het ontstaan van bacteriële overgroei en superinfectie na het gebruik van antibiotica³⁻⁵ heeft te maken met verstoring van de KR. Zoals we later zullen zien, speelt de residente darmflora bij het handhaven van de KR een belangrijke rol. Deze kan worden verstoord door - ook goed bedoeld - antibioticumgebruik. Een op deze wijze iatrogen veroorzaakte, verlaagde KR van de tractus digestivus kan zo via kolonisatie de basis leggen voor een volgende infectie.

DE KOLONISATIERESISTENTIE BIJ PROEFDIEREN

In dierexperimenten blijken bij muizen grote verschillen te bestaan tussen kiemvrije en conventionele dieren (muizen met een normale flora). Bij

* Mw dr H.G. de Vries-Hospers, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie
Met dank aan dr J.E. Degener, dr R.J.A. Diepersloot, dr P.J. Heidt en dr A.M. Horrevorts

de kiemvrije muis kunnen uiterst geringe hoeveelheden bacteriën zich al handhaven en in de faeces worden teruggevonden, terwijl bij conventionele dieren veel grotere hoeveelheden bacteriën nodig zijn om te kunnen koloniseren, hoewel dit per diersoort en per bacterie uiteenloopt.

Bovendien is, als dergelijke proeven worden gedaan bij muizen die zijn behandeld met antibiotica, de minimale orale besmettingsdosis die nog resulteert in positieve faeceskweken meestal kleiner dan bij de niet met antibiotica behandelde controledieren. Dit laatste is sterk afhankelijk van het gebruikte antibioticum. Vooral antimicrobiële middelen, die de anaërobe darmflora aantasten, verlagen de drempel voor kolonisatie bij daarmee behandelde muizen. Worden deze muizen echter behandeld met middelen die de anaërobe darmflora ongemoeid laten, zoals nalidixinezuur* en andere chinolonen, dan vindt er geen blijvende kolonisatie plaats na orale besmetting met een nalidixinezuurresistente bacterie.⁶ Oraal toedienen van nalidixinezuur resulteert overigens wel in een meetbaar effect op de bacteriele flora in het maagdarmkanaal: de aërobe Gram-negatieve staven die behoren tot de familie van de Enterobacteriaceae zijn al snel niet meer te kweken uit de faeces.^{6,7} Daar dit niet gepaard gaat met overgroei door andere, resistente soorten, is het aannemelijk dat Enterobacteriaceae bij het in stand houden van de KR kunnen worden gemist.

Invloed van antimicrobiële middelen op de koloniseresistentie

Op grond van de resultaten verkregen in muizenproeven kunnen antimicrobiële middelen, wat hun invloed op de KR betreft, worden ingedeeld in drie groepen:

1. middelen die zelfs bij lage dosering de KR verstoren;
2. middelen die alleen bij hoge dosering de KR verstoren;
3. middelen die ook bij extreem hoge dosering geen verstoring van de KR geven.

Op basis van bovenstaande gegevens horen bijvoorbeeld penicillinen in de eerste groep; stoffen zoals bijvoorbeeld neomycine, tobramycine en sommige cefalosporinen in de tweede en polymyxine B, nalidixinezuur, cefradine, cefaclor, amfotericine B en nystatine in de derde groep.⁶⁻¹³

Mechanisme van de koloniseresistentie bij de muis

Uit bovengenoemde verschillen tussen conventionele en kiemvrije proefdieren blijkt dus dat bacteriën een rol spelen bij de KR, waarbij de samenstelling van de aanwezige flora bepalend is voor de kwaliteit ervan. Verder is uit eerder vermelde proeven met antibiotica aannemelijk gemaakt, dat het vooral gaat om anaërobe bacteriën. Welke (combinatie van) soorten dit betreft, is momenteel niet opgehelderd. In muizenexperimenten waren tenminste 46 verschillende anaërobe soorten nodig om de KR van 'normaal' te maken.¹⁴ Een complexe anaërobe flora is kennelijk van belang om een goede KR te produceren.

* Voor merknamen zie eind van het artikel

Of de mens ook een KR heeft, valt niet zonder meer uit de resultaten van de muizenproeven te concluderen. Het onderzoek naar het bestaan van een KR bij de mens kan niet op dezelfde manier worden uitgevoerd als bij een muis. Het is niet ethisch om mensen gedurende een aantal dagen of weken te behandelen met een antimicrobieel middel en ze vervolgens opzettelijk oraal te besmetten, zeker niet wanneer dit wordt uitgevoerd bij patiënten en met resistente bacteriën. Wel kan bij de mens worden nagegaan wat de invloed van de te bestuderen antibiotica is op micro-organismen die reeds in het maagdarmkanaal aanwezig zijn en die (van nature) voor die antibiotica resistent zijn. Zo kan de invloed van bijvoorbeeld penicilline op de KR worden nagegaan door te bestuderen wat er met penicilline-ongevoelige Gram-negatieve staven en met gisten gebeurt. Ook de bij vrijwel iedereen in de darm aanwezige enterokokken kunnen als parameter voor de KR worden gebruikt, wanneer ze resistent zijn voor het te onderzoeken antibioticum.

Al snel na de introductie van antibiotica werd overgroei met resistente micro-organismen geconstateerd tijdens en na het gebruik van deze middelen.³⁻⁵ Meestal ging het om *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae en Pseudomonadaceae. Onder invloed van antibiotische behandeling konden deze micro-organismen kennelijk gemakkelijk worden 'opgepikt' vanuit de omgeving. Vast en vloeibaar voedsel is een bekende bron van Gram-negatieve staven.^{15,16} Stoppen van de antibiotische behandeling bleek in het algemeen de beste manier om de patiënt van de nieuwe micro-organismen te ontdoen. Daarnaast kan ook een selectie in het maagdarmkanaal optreden van voor het toegediende antibioticum minder gevoelige of resistente micro-organismen.

Wel zijn incidenteel aan vrijwilligers bekende bacteriën oraal aangeboden om het lot van deze contaminanten te kunnen bestuderen. Bij proeven met *Pseudomonas* bij enkele vrijwilligers moesten tenminste 10⁶ bacteriën oraal worden toegediend om de stam in de faeces te kunnen terugvinden;¹⁷ toediening van ampicilline had tot gevolg dat de duur van de uitscheiding van bacteriën met de faeces werd verlengd. Verder bleek orale toediening van 10⁵ *Klebsiella oxytoca* die (zoals meestal in de kliniek het geval is) resistent waren voor amoxicilline, slechts dan in kolonisatie te resulteren indien tevoren een behandeling met amoxicilline had plaats gevonden.¹⁸

Hieruit blijkt dat gezonde vrijwilligers slechts dan gekoloniseerd raken door oraal toegediende bacteriën wanneer de besmettingsdosis een zekere drempelwaarde overschrijdt; door behandeling met antibiotica kan deze drempel worden verlaagd. Ook de mens heeft dus een KR waarin de residente flora waarschijnlijk een aandeel heeft.

Tot nu toe hebben we de KR van het maagdarmkanaal alleen in verband gebracht met gebeurtenissen in het colon, waarvan de veranderingen in de faeces een afspiegeling zijn. Ook het begin van het maagdarmkanaal, de oropharynx, is betrokken bij het geheel van de KR van de tractus digestivus. Facultatief anaërobe Gram-negatieve staven behoren niet tot

de normale flora van de mond/keelholte. Bij alcoholisten, diabetici, ondervoede kinderen, beademde patienten en mensen die gedurende langere tijd in het ziekenhuis verblijven met of zonder antibiotische behandeling, treedt kolonisatie van de oropharynx met Gram-negatieve staven vaker op dan bij controle-groepen.¹⁹⁻²³ Abnormale kolonisatie van de keel gaat vaak samen met abnormale kolonisatie van de darm.²⁴ Behalve bacteriën zijn er kennelijk nog andere factoren die een rol spelen bij het in stand houden van de KR van het maagdarmkanaal. Hiertoe behoren een intact slijmvlies, goede peristaltiek, produktie van IgA en mucus. Bovendien vormt het zure milieu van de maag een belangrijke barrière voor micro-organismen. Van middelen die de pH van de maag beïnvloeden, zoals antacida, H₂-antagonisten en (het zeer sterk maagzuurremmende) omeprazol kan worden verwacht dat deze de KR kunnen verstoren.²⁵⁻²⁸ Op deze factoren zal hier niet verder worden ingegaan, alhoewel een aantal daarvan indirect door darmbacterien wordt beïnvloed (anaëroben stimuleren bv. de peristaltiek bij de muis).

Bacteriële flora van belang voor de kolonisatieresistentie bij de mens

Evenals bij de muis is ook bij de mens niet bekend welke anaërobe bacteriesoorten en mengsels van wezenlijk belang zijn voor de KR. Het is namelijk praktisch onmogelijk alle (\pm 400) soorten anaërobe bacteriën uit de faeces te identificeren.²⁹⁻³⁰ Met de komst van geschikte voedingsbodems en gestandaardiseerde methoden wordt het steeds beter mogelijk de invloed van antimicrobiële middelen op de anaërobe darmflora te bestuderen; dit is onderzocht, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten, met of zonder antimicrobiële behandeling. Daarbij wordt in de faeces meestal gekeken naar groepen bacteriën, zoals Bacteroides-soorten, Clostridia, Eubacteria, Bifidobacteria en Lactobacilli. Op deze manier zijn de effecten van een aantal penicillinen, cefalosporinen en macroliden onderzocht.³¹⁻³⁹ Sommige blijken forse verstoringen in de darmflora te veroorzaken zoals eliminatie van strikt anaërobe soorten en overgroei met facultatief anaërobe (resistente) Gram-negatieve staven en met gisten.

Daarnaast blijken er, zoals vermeld, antimicrobiële middelen te bestaan die juist de facultatief anaërobe Gram-negatieve staven elimineren zonder dat dit gepaard gaat met overgroei van resistente, potentieel pathogene micro-organismen zoals gisten. Volgens de definitie zijn dit de middelen die de KR niet verstoren. Hiertoe behoren, mits adequaat gedoseerd, onder andere polymyxine B, aztreonam, temocilline, co-trimoxazol, pipemidinezuur en norfloxacin.⁴⁰⁻⁴⁴ Grondige bestudering van de anaërobe darmflora bij patiënten die alleen genoemde middelen gebruiken, zal ons in de toekomst hopelijk meer leren over de soorten anaëroben die van wezenlijk belang zijn voor de KR. Deze als 'KR-vriendelijk' bekend staande middelen worden overigens in de kliniek met succes gebruikt voor de preventie van infecties bij patienten met granulopenie. Deze procedure staat bekend als selectieve⁴⁵ of partiële darmdecontaminatie;⁴⁶ anderen spreken ook wel van selectieve antimicrobiële modulatie.⁴⁷ De methode vindt voornamelijk toepassing om infectie te voorkomen bij patienten met gra-

nulopenie⁴²⁻⁴⁵⁻⁴⁹ alsook op afdelingen voor 'intensive care',⁵⁰⁻⁵³ alhoewel over de waarde ervan voor de laatste categorie de discussie nog niet is gesloten.

Factoren die van invloed zijn op de effecten van een antimicrobieel middel op de kolonisatieresistentie bij de mens

Alhoewel onze kennis omtrent het mechanisme van de KR nog zeer beperkt is, kennen we wel een aantal factoren die de invloed van een antimicrobieel middel op de KR zouden kunnen bepalen. Dit zijn:

De farmacokinetiek van het antibioticum. Wordt een middel na orale toediening hoog in de dunne darm vrijwel volledig geresorbeerd en vindt er geen uitscheiding in de darm plaats via de gal of via de mucosa, dan kan het desbetreffende antimicrobiële middel de KR niet verstoren. Komt er wel een werkzame concentratie van het antimicrobiële middel in het colon, dan is daardoor in principe een verstoring van de KR mogelijk.

Het antimicrobiële spectrum. Middelen die vooral actief zijn tegen Gram-positieve anaëroben blijken de KR vaker te verstoren dan middelen die alleen actief zijn tegen Gram-negatieve facultatief anaëroben.

De invloed van de darminhoud (faeces) op het antimicrobiële middel. Van een aantal antimicrobiële middelen is bekend dat ze met faeces minder actief zijn dan zonder.⁵⁴ Die hoeveelheid van het antibioticum die (ir)reversibel wordt gebonden aan faecesmateriaal of wordt afgebroken onder invloed van bacteriële enzymatische activiteit, aanwezig in het maagdarmkanaal, kan de KR niet verstoren. β -lactamase gevoelige penicillinen en cefalosporinen bijvoorbeeld kunnen worden afgebroken door β -lactamasen, geproduceerd door onder andere Bacteroides-soorten.⁵⁵

Wanneer de toegepaste antimicrobiële middelen in voldoende hoge concentratie in de darm aanwezig zijn om de voor de KR van belang zijnde bacteriën onwerkzaam te maken, kan een verlaging van de KR optreden. Indien wordt aangenomen dat vooral de Gram-positieve anaërobe bacteriën voor het in stand houden van de KR van belang zijn, zou het geen wonder zijn dat penicilline de KR grondig kan verstoren. Dit zou zich dan bij patiënten uiten als overgroei door penicillineresistente micro-organismen zoals gisten. Dat dit echter niet het geval is bij alle patiënten die met penicillinepreparaten worden behandeld, berust, zoals reeds vermeld, op het feit dat de darmflora van sommige mensen in staat is deze middelen volledig onwerkzaam te maken. Dit kan *in vitro* worden onderzocht door faeces te mengen met een bekende concentratie van het te onderzoeken antibioticum en vervolgens de resterende microbiologische activiteit te bepalen. Of dit *in vitro*-fenomeen correleert met wat *in vivo* plaatsvindt en daarvoor een voorspellende waarde heeft, is momenteel nog in onderzoek.

Belang van het in stand houden van de kolonisatieresistentie bij de mens

Uit onderzoek komt steeds duidelijker naar voren dat het gebruik van antimicrobiële middelen de darmflora kan verstoren en dat de hieruit voortvloeiende overgroei van resistente micro-organismen in het maag-

darmkanaal een potentiële bron voor (super)infectie vormt.

Het risico van overgroei in de darm wordt groter naarmate de weerstand van de patiënt tegen infecties geringer is. Het belang dat aan de KR moet worden gehecht is dan ook omgekeerd evenredig met de kwaliteit van de afweer van de patiënt.

Ook uit epidemiologisch oogpunt kan het van belang zijn rekening te houden met de KR. Immers, een patiënt met een slechte KR kan gemakkelijk een bron worden van allerlei potentieel pathogene micro-organismen, die in de omgeving kunnen worden verspreid.

Trefwoorden: kolonisatieresistentie; antimicrobiële middelen, invloed op de -

ANTIMICROBIELE MIDDELEN VOOR SELECTIEVE DECONTAMINATIE VAN HET MAAGDARMKANAAL		
micro-organisme	antimicrobieel middel*	dagdosering (oraal/volv.)
Gram-negatieve staven	polymyxine B	800 mg
	co-trimoxazol	2880 mg
	pipemidinezuur	800 mg
	norfloxacin	800 mg
	ciprofloxacine**	1000 mg
	aztreonam	300 mg
Staphylococcus aureus	tobramycine	320 mg
	co-trimoxazol	2880 mg
gisten	cefradine	6 g
	amfotericine B	2 g
	nystatine	6 milj. IE

* Uit de hiergenoemde middelen kan - op grond van microbiologische bevindingen - een keuze worden gemaakt

** Bij voorkeur combineren met een antimycoticum omdat overgroei met gisten is geconstateerd

Stofnaam*	Merknaam®
amfotericine B	Fungizone
amoxicilline	Amoxicilline (div.fabr.), Amoxidem, Clamoxyl, Flemoxin, Hiconcil
amoxicilline + clavulaanzuur	Augmentin
ampicilline	Ampicilline (div.fabr.), Amfipen, Penbritin, Pentrexyl
aztreonam	Azactam
cefalor	Ceclor
cefradine	Maxisporin, Velosef
ciprofloxacine	Ciproxin
co-trimoxazol	Bactrimel, Co-trimoxazol (div.fabr.), Co-trimoxidem, Eusaprim, Lidatrim, Sulfotrim, Trimoxol
nalidixinezuur	Negram
neomycine	Neomycine (div. fabr.)
norfloxacin	Noroxin
nystatine	Nystatine (div. fabr.)
omeprazol	Losec
pipemidinezuur	Pipram
polymyxine B	Polymyxine B (div. fabr.)
temocilline	Negaban
tobramycine	Obracin

Literatuurreferenties op aanvraag verkrijgbaar

ERRATUM: De paginanummering vanaf nr. 3 is als volgt:
nr. 3: pag. 11 t/m 14
nr. 4: pag. 15 t/m 18
nr. 5: pag. 19 t/m 22

CONCLUSIE

Alhoewel er nog veel vragen bestaan rondom de factoren die een rol spelen bij de kolonisatieresistentie (KR), moeten we tot de conclusie komen dat de KR bij de mens een reëel fenomeen is. Veel onderzoek zal nog nodig zijn voordat we alle bijzonderheden van de KR kennen. De meeste tot nu toe uitgevoerde experimenten wijzen op een belangrijke rol voor de anaërobe darmflora. Of het om bepaalde soorten in het bijzonder gaat, zal in de komende jaren moeten worden opgehelderd. De vraag rijst nu wat de klinische betekenis is van de KR. De KR is de resultante van een aantal factoren die bepalend zijn voor de kolonisatie van een tractus. Kolonisatie gaat vooraf aan invasie van micro-organismen en de daaropvolgende infectie. Bij patiënten met een intacte afweer zal abnormale kolonisatie niet snel resulteren in infectie. Naarmate meer factoren die de weerstand tegen infecties bepalen afnemen, wordt het belang van het in stand houden van de KR groter. Patiënten met een gestoorde immunologische afweer hebben een grote kans op soms moeilijk te behandelen infecties. Het is dan ook van eminent belang, dat de KR optimaal is en blijft bij deze patiënten met een groot infectierisico; dit geldt vooral voor neutropene patiënten en voor patiënten op afdelingen voor 'intensive care'.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Filkweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; dr J. F. F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Lelden; prof. dr M. F. Michel, Rotterdam; prof. dr A. S. J. P. A. M. van Miert, Utrecht; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B. C. P. Polak, Rotterdam; prof. dr F. Schwarz, Bilthoven; R. W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie:

prof. dr E. van der Does (voorzitter); prof. dr M. N. G. Dukens (adv. lid).
Kopenhagen: Mw. L. T. W. de Jong-van den Berg, Groningen;
prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; prof. dr J. P. Nater, Groningen;
Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 3407007/06

Distributie

Wegener-Tijl Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828
Abonnementen 06-0224222
Adreswijziging aan bovenstaand adres.

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudig en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.