

HEBBEN BACTERIËN NOG WEL HET LAATSTE WOORD

Rede EUR
1991
008

Afscheidsrede van
Prof. Dr. M. F. Michel

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2654

~~Rede 1991-036 ex 1~~
Rede Eurk 1991:008

HEBBEN BACTERIEN NOG WEL HET LAATSTE WOORD

Afscheidsrede van
Prof.Dr. M.F. Michel

uitgesproken op

31 oktober 1991

Medische Bibliotheek
E.U.R.

Geachte toehoorders,

Meer dan honderd jaar geleden sprak Louis Pasteur, de grote meester uit Parijs, de volgende gedenkwaardige woorden: "Messieurs, c'est les microbes qui auront le dernier mot." De vooruitgang die sindsdien in de infectiologie heeft plaatsgehad is zo omvangrijk dat men zich kan afvragen of deze uitspraak niet iets van zijn geldigheid heeft verloren. Anders gezegd: "Hebben bacteriën nog wel het laatste woord?"

Om deze vraag te onderzoeken ga ik in gedachten 35 jaar terug en maak u deelgenoot van het verwachtingspatroon dat ik destijds had omtrent een paar onderdelen van het vakgebied dat ik heb uitgeoefend. De keuzes die ik daarbij maak vormen de weerslag van mijn belangstellingsfeer met alle beperkingen van dien.

Wat ik mij destijds heb voorgesteld van ontwikkelingen in het veld van de microbiële ziekten moge blijken uit een gesprek dat ik destijds daarover voerde met Mulder, hoogleraar Interne Geneeskunde in Leiden. Hij stelde daarin - en ik was het met hem eens - dat infectieziekten anno 1958 moesten worden beschouwd als een gepasseerd station, maar dat de infectieuze toestand (waarbij de patiënt zich onvoldoende kan verweren tegen de eigen flora) zou blijven bestaan. Dat is niet helemaal uitgekomen, maar als wij dwaalden, dan bevonden wij ons in goed gezelschap, immers Querido zegt in zijn auto-

biografie sprekend over de dertiger jaren: "Wij dachten destijds dat de ontwikkelingen in de bacteriologie nu wel achter de rug waren."

Toen ik aan het begin van de jaren vijftig betrokken werd bij de behandeling van patiënten met middelzware en ernstige infecties stonden ons een vijftal antimicrobiële middelen ter beschikking, namelijk penicilline, streptomycine, chloramfenicol, tetracycline en erythromycine. Er waren wel problemen, zodat er ruimte was voor verbetering, maar dat neemt niet weg dat de oorspronkelijke reeks een ijzersterke geweest moet zijn getuige het feit dat elk van deze middelen tot op de dag van vandaag op een of andere wijze het repertoire gehouden heeft.

De diagnostische bacteriologie in het kader van de patiëntenzorg verloopt in het algemeen nogal traag. Uitslagen van positieve kweken laten 48 uur of langer op zich wachten en bij eerste isolatie van bacteriën met een lange delingstijd, zoals verwekkers van tuberculose, duurt het al gauw 4 weken voor het bacteriologisch laboratorium iets van zich laat horen. De oorzaak van dit alles is dat bacteriën zich eerst moeten vermenvuldigen alvorens zij kunnen worden herkend en hun gevoeligheid voor antibiotica kan worden bepaald. Uit het oogpunt van patiëntenzorg is deze situatie niet erg bevredigend, maar aanvragers van bacteriologische

kweken zijn sinds jaar en dag met de situatie vertrouwd en hebben daarmee leren leven. Indachtig de automatisering die destijds in de klinische chemie al duidelijk vorm begon te krijgen was ik optimistisch gestemd over analoge ontwikkelingen in de bacteriologie. De biochemische processen waar het bij bacteriën om ging waren immers bekend en de technologie om deze processen vast te leggen eveneens. Toen ik dan ook in 1968 het Rotterdamse laboratorium betrad dacht ik dat er op laboratoriumniveau spoedig ingrijpende veranderingen in de procesgang van de bacteriologische diagnostiek zouden plaatsvinden. Uit het hierna volgende moge blijken in hoeverre deze verwachting uitgekomen is.

Van meet af aan heb ik veel belangstelling gehad voor de preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Geruime tijd geleden is men tot het inzicht gekomen dat bepaalde aspecten van de vooruitgang in de geneeskunde alsmede de toename van vatbare patiënten onder de ziekenhuispopulatie de kans op ziekenhuisinfecties hebben vergroot. Mijn belangstelling voor deze tak van de medische microbiologie werd vooral gewekt door een artikel in de Lancet uit 1947, waarin een "infection control nurse" beschreef hoe zij regelmatig de afdelingen van het ziekenhuis waarin zij werkte bezocht en aantekeningen maakte over de aard en omvang van de ziekenhuisinfecties. Deze zogenaamde infectieregistratie is te beschouwen als een graadmeter voor de effec-

tiviteit van bestaand beleid, maar ook geschikt om het effect van eventueel aangepast beleid te evalueren. Een en ander zal straks aan de hand van een voorbeeld worden toegelicht.

De verwekkers

De opvatting uit de vijftiger jaren als zouden destijds de belangrijkste ontwikkelingen in de bacteriologie al wel achter de rug zijn is achteraf gezien een grote misvatting gebleken. Het kost mij anno 1991 geen moeite om een lijst op te stellen van een tiental aandoeningen waarvan wij nu weten dat zij veroorzaakt worden door bacteriesoorten of bacterieproducten die wij destijds niet kenden of waarvan het ziekmakend vermogen ons ontging. Even onvoorzien was dat gewijzigde omstandigheden ongewild geleid hebben tot de opwaardering van de betekenis van eertijds onschuldig geachte bacteriesoorten. Ter adstructie van het voorgaande bespreek ik met u een drietal voorbeelden.

In juli 1976 vond in een hotel in Philadelphia een veteranencongres plaats. Binnen een periode van twee weken kregen 221 van de in het hotel verblijvende deelnemers een longontsteking. Vierendertig van hen overleden. Conventionele sputumkweken leverden niets op. Het gelukte echter wel een onbekend staafje te isoleren door bevruchte kippeëieren te beënten met besmet materiaal. Omdat de nieuwsmedia de epidemie tot

legionnaire's ziekte hadden gedoopt, heeft men het onbekende staafje *Legionella pneumophila* genoemd. Na verloop van tijd gelukte het alsnog de verwekker van de pneumonie als een langzaam groeiend staafje op een voedingsbodem van bijzondere samenstelling te kweken. Het organisme komt in de natuur voor in water en kan daarin overleven door groeifactoren afkomstig van in het water voorkomende algen. In het natuurlijk milieu is de dichtheid van de bacteriën te gering om gezonde mensen ziek te maken. Dit wordt anders wanneer zij de kans krijgen om zich bij matige temperaturen te vermenvuldigen bijvoorbeeld in boilers van hotels en ziekenhuizen. Bacteriehoudende waterdruppeltjes afkomstig uit deze reservoirs kunnen bij inademing wel als infectiebron fungeren. Als men bij infectieziekten de infectiebron en de besmettingsweg kent, beschikt men vaak ook over het handvat om het probleem aan te pakken. *Legionella*'s gedijen blijkbaar goed bij matig verhoogde temperaturen, maar kunnen niet overleven bij temperaturen van 60° of hoger. Sinds men in installingen het water van warmwaterinstallaties is gaan verhitten tot 60° is het aantal patiënten met de inheemse vorm van de legionnaire's ziekte sterk gereduceerd. De overige patiënten blijken de ziekte vaak in het buitenland op te doen.

Een tweede voorbeeld betreft de infectieuze vormen van gastroenteritis. Daaraan lijden in dit land naar schatting enkele honderdduizenden ingezetenen per jaar.

Omdat veel van deze infecties niet konden worden teruggevoerd op bekende bacteriesoorten als *Salmonella*'s en *Shigella*'s heeft men lange tijd verondersteld dat veel gastroenteritiden werden veroorzaakt door virussen. Gebleken is dat het rotavirus en enterale adenovirussen inderdaad oorzaak kunnen zijn van sporadische gevallen of epidemische verheffingen van gastroenteritis bij jonge kinderen. Hiermee waren echter lang niet alle gevallen van infectieuze diarree te verklaren. Dankzij het werk van een Brusselse groep onder leiding van Butzler is in het midden van de zeventiger jaren *Campylobacter jejuni*, een bacteriesoort die op zich niet helemaal onbekend was, herkend als belangrijke verwekker van infectieuze diarree bij de mens. Immers *C. jejuni* kan bij ongeveer 10% van de gevallen van enteritis geïsoleerd worden; dat is zelfs nog iets vaker dan de ons zo vertrouwde *Salmonella*'s. Uitgebreid epidemiologisch onderzoek heeft uitgewezen dat evenals voor de salmonellosen het voedsel voor campylobacterinfecties de belangrijkste bron van besmetting is. Gebleken is dat pluimvee, en we denken daarbij vooral aan de kip, als het belangrijkste besmettingsreservoir voor campylobacterinfecties moet worden beschouwd. De kip heeft zelf geen last van deze commensaal. Door de omvang en het instand blijven van het besmettingsreservoir is het in tegenstelling met de situatie bij *Legionella* in de praktijk niet mogelijk gebleken de besmettingsbron uit te schakelen. Immers er zouden zeer grote investeringen

nodig zijn om de consumptiekip pathogeenvrij op de markt te brengen. Intussen maken jaarlijks naar schatting twee op de honderd Nederlanders een enteritis door *Campylobacter jejuni* door. Voor zover het bij enteritis blijft is alleen het welbevinden van de burgers in het geding. Men bedenke echter dat een beperkt aantal campylobacterinfecties als een systeem infectie met soms ernstige complicaties verloopt. Voorlopig zit er niet veel anders op dan door middel van adequate en steeds weer herhaalde voorlichting alle betrokkenen van slachthuismedewerker tot en met de consument te wijzen op het potentiële gevaar. Als men naar het eindresultaat kijkt, dan moet men toegeven dat deze benadering, tot op heden althans, niet erg effectief is gebleken.

Antibiotica ten spijt hebben internisten, kinderartsen, chirurgen en bacteriologen altijd een zeker ontzag behouden voor de stafylococ als potentiële verwekker van ernstige bacteriële infecties. Om spraak- en begripsverwarring te voorkomen was het daarbij de gewoonte onderscheid te maken tussen de gevaarlijke *Staphylococcus aureus* en de onschuldige *Staphylococcus epidermidis*. De laatste 25 jaar is het inzicht gerijpt - en dat is mijn derde voorbeeld - dat met name de *Staphylococcus epidermidis* zich heeft ontwikkeld van een avirulente bacteriesoort die werd beschouwd als een contaminant van bacteriologische kweken tot een opportunist die zich in een reeks van situaties buitengewoon schadelijk

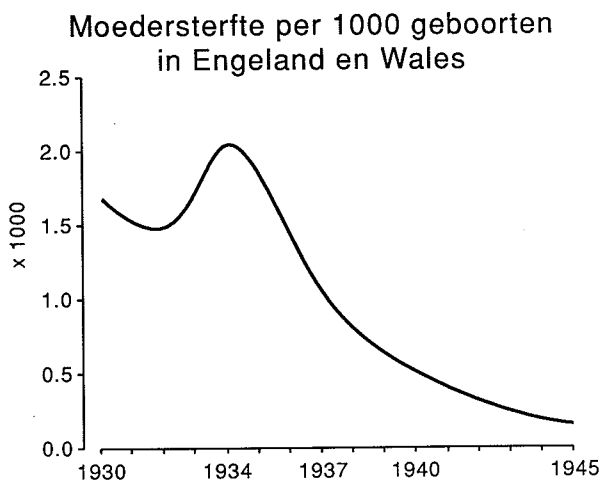
kan gedragen. Voor de duidelijkheid moet worden gesteld dat dit gedrag niet berust op een gewijzigde virulentie van de bacterie zelf, maar op een constellatie van factoren die in toenemende mate bij patiënten wordt aangetroffen. De factor die daarbij centraal staat is het inbrengen bij patiënten van kunstmaterialen in de vorm van intraveneuze lijnen voor de toediening van vocht en geneesmiddelen, maar ook van kunstmaterialen ter vervanging van vaten, hartkleppen of gewrichten of ter ontlasting van verhoogde hersendruk. *Staphylococcus epidermidis* heeft het vermogen om zich met hoge affiniteit aan deze materialen te hechten en zich vervolgens met een slijm laag te omhullen, waardoor de bacterie min of meer onbereikbaar wordt voor de afweercellen uit het bloed. Gevoegd bij het feit dat *S. epidermidis* vaak nogal ongevoelig is voor de gangbare antibiotica betekent dit dat wanneer deze kunstmaterialen zoals lijn, klep of prothese eenmaal geïnfecteerd zijn, zij na verloop van tijd ook weer uit het lichaam moeten worden verwijderd, daarbij als regel een medisch probleem van betekenis achterlatend.

De voorbeelden die ik genoemd heb, namelijk de ontdekking van een nieuwe ziekteverwekker, het relateren van een weinig bekende bacteriesoort aan een bekende ziekte-eenheid en het scheppen van nieuwe kansen voor oude bekenden onder de bacteriën kunnen gemakkelijk worden uitgebreid met andere. In plaats daarvan zou ik mij nu willen wenden tot een ander thema, namelijk de antimi-

crobiële middelen. Deze nemen immers een centrale plaats in bij de bestrijding van bacteriële infecties.

De antimicrobiële middelen

De geschiedenis van de antimicrobiële middelen begint in de tweede helft van de dertiger jaren met het beschikbaar komen van de sulfonamiden. Bijgaande curve laat het verloop zien van de sterfte aan kraamvrouwenkoorts in Engeland en Wales tussen 1934 en 1944.

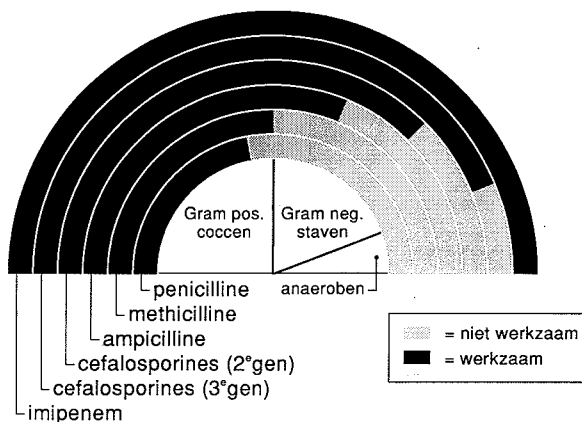


De sterfte bedroeg aan het begin van deze periode 1 op 500 geboorten en daalde tot ongeveer 1 op 4000 geboorten aan het einde van deze periode. Naast een natuurlijke afname van de sterfte in de eerste jaren wordt de sterke afname vanaf 1937 toegeschreven aan de gunstige werking van sulfonamiden op haemolytische streptococci die de verwekkers zijn van deze infectie. De rol van de

sulfonamiden bij de behandeling van ernstige infecties is in 1944 overgenomen door penicilline toen dit middel ter beschikking kwam van de Britse burgerbevolking. Dat was eigenlijk net op tijd en wel om twee redenen. Ten eerste omdat streptococcen, maar ook de verwekkers van andere infecties die met sulfonamiden konden worden behandeld, langzamerhand ongevoelig begonnen te worden voor deze middelen, maar ook omdat inmiddels gebleken was dat stafylococceninfecties die even gevreesd waren als streptococceninfecties onvoldoende reageerden op sulfonamiden. Van penicilline was bekend dat het goed werkzaam was tegen beide zojuist genoemde verwekkers. Van de invoering van de antimicrobiële middelen is wel gezegd dat zij de belangrijkste bijdrage aan de vooruitgang van de geneeskunde hebben gevormd in de 20e eeuw. Een dergelijke uitspraak is wel suggestief, maar nodigt onwillekeurig ook uit tot het maken van vergelijkingen met andere vondsten en bijdragen aan de geneeskunde. Veelzeggender is daarom mijns inziens het gegeven dat invoering van de antimicrobiële middelen binnen een periode van 20 jaar de levensverwachting van de inwoners van de Verenigde Staten met 10 jaar heeft verlengd. Helaas konden met penicilline alleen toch ook weer niet alle infecties worden bestreden. Bovendien waren in Engeland 3 jaar na de invoering van penicilline 40% van bij patiënten geïsoleerde stafylococcen al ongevoelig geworden voor dit middel. Het bekend worden van het principe van de antibiosis, waaronder ik de

mogelijkheid versta om met chemische middelen bacteriën selectief te doden, vormde echter voor de farmaceutische industrie het sein voor het leveren van een enorme inspanning die niet alleen heeft geleid tot de ontdekking van nieuwe antibiotica, maar ook tot verbetering van de eigenschappen van bestaande middelen zoals penicilline en van de chemisch aan penicilline verwante cefalosporines. Uit bijgaande figuur blijkt dat door de komst van methicilline de gebrekkige werking van penicilline tegen de ongevoelige stafylococcen, werd opgeheven en dat door de komst van ampicilline en verschillende generaties cefalosporines ook steeds meer infecties door gram-negatieve bacteriën met penicilline-achtige antibiotica konden worden bestreden.

Antibacterieel spectrum van beta-lactam antibiotica



Het antimicrobieel spectrum van het antibioticum imipenem is tenslotte zo universeel, dat daarmee bijna alle infecties, waaronder de infecties veroorzaakt door

anaërobe bacteriën, konden worden behandeld.

De vorderingen in de antibiosis mogen ook blijken uit het volgende. Het heeft vrij lang geduurd voor er middelen ter beschikking kwamen die enigszins werkzaam waren tegen een bacteriesoort als *Pseudomonas aeruginosa*. Uit bijgaande tabel blijkt dat de hoeveelheid carbenicilline die in 1967 nodig was om 100.000 *Pseudomonas* bacteriën in de reageerbuis te doden 50 mg/l bedroeg.

Gevoeligheid van *Pseudomonas aeruginosa*
voor een aantal antibiotica

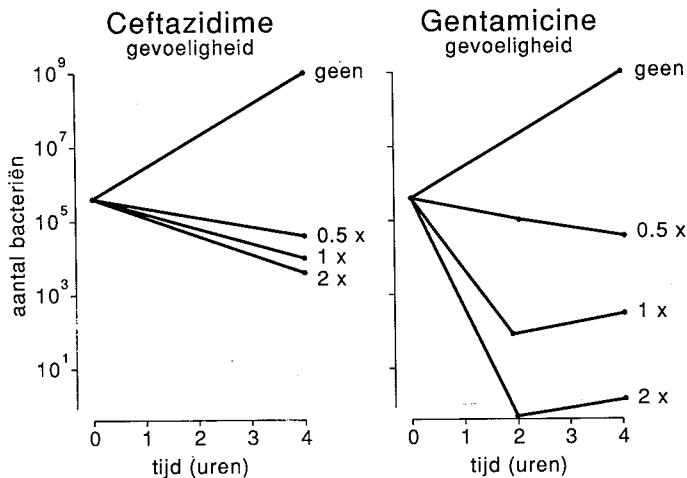
Jaar van uitvoering	Naam van het middel	Concentratie in mg/ml
1967	carbenicilline	50
1971	ticarcilline	25
1978	piperacilline	12
1981	ceftazidime	6
1982	imipenem	3
1984	ciprofloxacin	1
1991	Ro-09-1428	0.5

Het is begrijpelijk dat wanneer zulke hoge concentraties van een antibioticum nodig zijn om de bacterie in de reageerbuis te doden, soortgelijke concentraties in de bloedbaan vereist zullen zijn voor een succesvolle behandeling van een infectie bij de patiënt. De eerste keer dat ik in 1968 in Rotterdam werd geconsulteerd naar aanleiding van een ernstige *Pseudomonas* infectie heb ik het advies gegeven de patiënt te behandelen met

30 g carbenicilline per dag. Dat is een ongebruikelijke dosering voor een geneesmiddel en ik werd een uurtje later dan ook gebeld door een secure Rotterdammer die wilde weten of er wat betreft de dosering geen vergissing in het spel was. Dat was niet het geval. Carbenicilline werd trouwens in het algemeen goed verdragen. Uit de tabel blijkt verder dat de gevoeligheid van *Pseudomonas* voor de opeenvolgende antibiotica steeds verder verbeterd is en in 1991 voor het nog naamloze middel Ro-09-1428 nog slechts 0.5 mg/l bedraagt. Dat betekent dat in een periode van 25 jaar een honderdvoudige verbetering van de gevoeligheid van deze bacteriesoort voor antibiotica werd bereikt. Door de grotere gevoeligheid van *Pseudomonas* voor de thans gangbare middelen zijn de dagdoseringen bij de behandeling van *Pseudomonas*infecties tegenwoordig dan ook een stuk lager.

Het beschikbaar komen van antibiotica met een hoge graad van werkzaamheid tegen steeds meer bacteriesoorten deed vermoeden dat wij daarmee niet alleen welomschreven infecties zoals longontstekingen en dergelijke, maar ook de infectieuze toestand zoals geschetst in de inleiding zouden kunnen bedwingen. Dit is grotendeels uitgekomen, zij het dat langzamerhand duidelijk werd dat antibiotica bij patiënten met verminderde weerstand, en ik noem hier als voorbeeld patiënten met een tekort aan witte bloedcellen, minder effectief zijn dan werd verwacht. Het effect van antibiotica op infec-

ties bij deze patiënten is in een reeks fraaie studies in Europees verband onderzocht. Globaal komen de resultaten hierop neer, dat het genezingspercentage van infecties bij deze patiëntengroep met antibiotica uit de zestiger en zeventiger jaren ongeveer 60% en met antibiotica van recentere datum 80% bedroeg. Omdat ook dit percentage nog niet helemaal bevredigend is, is men in toenemende mate aandacht gaan besteden aan andere aspecten van de antimicrobiële therapie, waarbij de interactie tussen antibioticum en bacterie in de tijd en de verdeling van het antibioticum in het menselijk lichaam centraal staat. Studies van dit type kunnen nuttige informatie verschaffen over de wijze waarop individuele antibiotica moeten worden toegediend.



Het bepalen van de afstervingscurve is de standaardtechniek om de interactie tussen antibioticum en bacterie in de reageerbuis te meten. Uit de figuur blijkt

dat antibiotica voor wat betreft hun invloed op de groei van bacteriën in twee groepen verdeeld kunnen worden. In de eerste groep van penicilline-achtige antibiotica, waartoe ceftazidime behoort, is vooral de tijdsduur van blootstelling bepalend voor de afsterving. Verhoging van de antibioticumconcentratie heeft slechts een beperkt effect op de afstervingsnelheid. Bij de tweede groep van aminoglycosiden, waartoe gentamicine behoort, blijkt de afsterving binnen korte tijd waarneembaar en is bovendien concentratie-afhankelijk. Hoe hoger de concentratie waaraan de bacteriepopulatie wordt blootgesteld hoe sneller de afsterving. Met behulp van infectiemodellen heeft men intussen aannemelijk kunnen maken dat ernstige infecties goed reageren op matige bloedspiegels van penicilline-achtige antibiotica, mits deze door middel van continue toediening op peil worden gehouden. De klinische toepassing van dit beginsel wordt op verschillende plaatsen klinisch onderzocht. Bij aminoglycosiden daarentegen lijkt het rationeel, en infectiemodellen hebben dit bevestigd, om de gebruikelijke dosis niet continu, maar in een beperkt aantal deeldoses te geven, waarbij kortdurend hoge spiegels worden bereikt. Van de hoge bloedspiegels mag immers worden verwacht dat zij de bacteriën snel zullen doden. Omdat aminoglycosiden toxisch zijn voor de nier en het oor was men aanvankelijk nogal huiverig om klinische infecties op deze wijze te behandelen, totdat via een geheel andere lijn van onderzoek bleek

dat hoge kortdurende aminoglycosidespiegels minder schadelijk zijn voor de nier en het binnenoor dan lagere spiegels die langer aanhouden. De dagdosis van de aminoglycosiden wordt sinds enige tijd dan ook verdeeld in plaats van zoals vroeger over 2 à 3 giften nu over 1 à 2 giften per dag. Of het 1 of 2 maal moet zijn is nog niet helemaal zeker. Interessant is wel dat wij nog steeds debatteren over de optimale doseringsfrequentie van gentamicin, een geneesmiddel dat intussen bijna 30 jaar oud is.

Behalve door aanpassing van doseringsschema's zijn nog andere methoden ontwikkeld om de effectiviteit van de behandeling met antibiotica te verhogen. Zolang als de moderne geneeskunde bestaat heeft men bijvoorbeeld gezocht naar methoden om geneesmiddelen of biologisch actieve stoffen hun werkzaamheid onverdund op de plaats des onheils te laten ontvouwen, waarbij het "onheil" net zo goed uit een lokale nieuwvorming kan bestaan als uit een infectiehaard. Het principe is vooral van voordeel als het gaat om geneesmiddelen met schadelijke bijwerkingen. Door de lokale werking van het middel kunnen deze schadelijke gevolgen beperkt blijven. Er zijn verschillende methoden om geneesmiddelen op de plaats te brengen waar zij hun werking moeten uitoefenen. Voor wat betreft infecties en antibiotica zijn goede vorderingen gemaakt door het antimicrobieel middel te koppelen aan een natuurlijke drager. Als drager worden liposomen gebruikt. Liposomen zijn sferi-

sche fosfolipide houdende blaasjes. In waterig milieu rangschikken fosfolipiden zich tot een of meer concentrische lipide dubbellagen gescheiden door waterhoudende tussenlagen. Tijdens de bereiding van liposomen kunnen antibiotica mee worden ingesloten, waarbij hydrofobe producten bij voorkeur integreren in de fosfolipide laag en hydrofiele stoffen in de waterige tussenlagen. Omdat fosfolipiden natuurlijke stoffen zijn, kunnen zij intraveneus worden ingespoten. De liposomen van het eerste uur bestonden uit meervoudige dubbellagen en waren zo groot dat zij de bloedbaan niet konden verlaten in de richting van de weefsels. In plaats daarvan werden zij opgenomen door de cellen van het mononucleaire fagocyten systeem, die zich voornamelijk in de lever en de milt bevinden. Vandaar dat de oudste studies waarbij liposomen werden gebruikt voor de behandeling van infecties alle betrekking hebben op zogenaamde intracellulaire infecties waarbij protozoën of bacteriën zich bevinden in dezelfde cellen die ook de liposomen opnemen. Eenmaal opgenomen desintegreren liposomen in de cel, waarbij het geneesmiddel in hoge concentratie vrijkomt. Met behulp van infectiemodellen en celculturen heeft men kunnen aantonen dat liposomaal gebonden geneesmiddelen een sterke reductie toelaten van de gebruikelijke dosering. Dit geldt voor antimoönverbindingen bij leishmaniasis en voor primaquine bij malaria. Soortgelijke resultaten werden ook verkregen bij bacteriële infecties. Zo stelde dr. Bakker-Wouden-

berg vast dat bij de behandeling van *Listeria monocytogenes* sepsis bij de muis liposomaal ingekapselde ampicilline 90 maal zo actief was als vrij ampicilline.

Door aanpassing van de fosfolipide samenstelling en deeltjesgrootte van de liposomen streeft men er de laatste jaren naar zogenaamde geneesmiddel liposomen of lipide complexen te maken die niet meteen worden gefagocyteerd, daardoor langer in de bloedbaan verblijven, om vervolgens de bloedbaan te verlaten en het geneesmiddel af te geven op de plaats van de infectiehaard. In open klinische studies heeft men inmiddels aannemelijk kunnen maken dat amfotericine B lipide complex werkzaam is bij schimmelinfecties die niet reageerden op vrij amfotericine B. Door dr. de Marie worden vanuit het AZR een tweetal multicenter studies gecoördineerd, waarin het effect van een commercieel verkrijgbaar amfotericine B liposoom wordt vergeleken met vrij amfotericine B bij patiënten met verschillende typen schimmelinfecties.

De bacteriologische diagnostiek

Eerder heb ik erop gewezen dat de bacteriologie wat betreft het tempo waarin gerapporteerd wordt over ingezonden materialen beschouwd moet worden als een van de langzame broeders onder de steunende diensten. Intervallen van 48 tot 72 uur of langer tussen inzending en uitslag zijn heel gewoon. Redelijkerwijs mocht

worden verwacht dat deze intervallen door schaalverkleining en automatisering zouden kunnen worden bekort. Met schaalverkleining wordt hier bedoeld dat een paar bacteriën in beginsel dezelfde signalen afgeven of dezelfde samenstelling hebben als een populatie van tientallen miljoenen microorganismen. Van deze verwachtingen leek niet veel uit te komen en ik had er mij al mee verzoend het Rotterdamse laboratorium in dezelfde staat achter te laten als ik het bij mijn komst had aangetroffen, toen zich twee jaar geleden een aantal ontwikkelingen hebben voorgedaan die het mogelijk hebben gemaakt de procesgang in het bacteriologisch laboratorium wezenlijk te versnellen. Ik licht dit toe aan de hand van twee voorbeelden.

Het eerste voorbeeld betreft de isolatie van bacteriën uit bloedkweken. Uitgangspunt hierbij is dat bacteriën, behalve kortdurend en in kleine hoeveelheden, niet thuishoren in de bloedbaan. Als dat wel het geval is, dan dient hun aanwezigheid en identiteit zo snel mogelijk te worden vastgesteld. Voegt men bloed van de patiënt toe aan een vloeibare voedingsbodem en incubiert men bij 37° dan manifesteert de bacterie zich als het een beetje meezit na 8 tot 12 uur als een voor het oog zichtbare troebeling. Op dat punt aangekomen wil de clinicus zo snel mogelijk geïnformeerd worden over de naam van de boosdoener en in verband met de behandeling over de gevoeligheid daarvan voor antibiotica. In de oude situatie duurde het dan strikt genomen tot de

derde dag voor de definitieve uitslag bekend was en daarover een bericht aan de afdeling kon uitgaan. In de nieuwe situatie wordt de voedingsbodem niet meer geïnspecteerd op troebelings, maar wordt het bovenstaande gasmengsel continu of intermitterend gescreend op het gehalte aan CO_2 , een gas dat vrijkomt bij de groei van bacteriën. Na een korte bewerking wordt de cultuur vervolgens aangeboden aan een automaat die door herhaalde evaluatie van conventionele testen na 6-8 uur de verlangde naam en gevoeligheid voor antibiotica afgeeft en automatisch toevoegt aan de patiëntengegevens op de afdeling. Het hele proces is daarmee teruggebracht van 72 naar 16 uur.

Het tweede voorbeeld ontleen ik aan een patiëntengeschiedenis. Het betreft een 34-jarige man van Surinaamse afkomst die sinds 1974 in Nederland woonde en een jaar tevoren regelmatig contact had gehad met een landgenoot die leed aan een open vorm van tuberculose. Hij klaagde sinds twee maanden over rugpijnen en had koorts. Met behulp van beeldvormende technieken konden haardvormige afwijkingen worden opgespoord in verschillende wervels. Er waren geen longafwijkingen. Het lag voor de hand om bij deze patiënt te denken aan bottuberculose. Omdat deze diagnose voor de patiënt een langdurige behandeling inhield met verschillende deels toxische geneesmiddelen bestond er alle aanleiding de vermoedelijke diagnose zo spoedig mogelijk te bevestigen. Bij gebrek aan materiaal dat spontaan kon worden

verkregen, werd operatief enig weefsel verwijderd uit een van de bothaarden voor bacteriologische kweek, maar ook voor pathologisch onderzoek en voor onderzoek op erfelijk materiaal specifiek voor tuberkelbacteriën.

Omdat tuberkelbacteriën langzaam delen, duurt het als regel geruime tijd voordat de bacteriekweek positief wordt. Bij deze patiënt was dit na 4 weken het geval. De afdeling pathologie meldde na 1 week dat microscopisch enkele verdachte bacteriën in coupes van het ingezonden materiaal waren gezien. Onderzoek op de aanwezigheid van erfelijk materiaal van tuberkelbacteriën dat door dr. A. Kolk in het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam werd verricht bracht eveneens binnen een week aan het licht dat in het weefsel 100 tot 1000 bacteriën per ml weefsel aanwezig waren. Bij een andere patiënt met een ontsteking van het hartzakje was dit onderzoek zelfs de enige laboratoriumtest die positief was. Het materiaal dat bij de tweede patiënt was verkregen bevatte slechts enkele tuberkelbacteriën.

Waar gaat het hier om. Gevoelige immunologische en moleculair biologische technieken hebben het mogelijk gemaakt bacteriën aan hun samenstelling, dus zonder voorafgaande vermenigvuldiging, te herkennen. Als ik mij tot de moleculair biologische techniek beperk, dan is het in dit geval mogelijk een radioactief of anderszins gemerkt, dus herkenbaar stukje erfelijk materiaal

van tuberkelbacteriën, gewoonlijk probe genoemd, een specifieke binding te laten aangaan met soortgelijk materiaal voorkomend in een monster afkomstig van een patiënt met een tuberculeuze infectie. Dit zogenaamde probe-onderzoek is wetenschappelijk weliswaar van grote betekenis, maar heeft slechts in beperkte mate ingang gevonden in de routinediagnostiek, omdat de sterkte van het signaal dat wordt afgegeven afhangt van het aantal bacteriën in het patiëntenmateriaal en dat hoeft niet zeer groot te zijn. Echt operationeel is deze diagnostiek pas geworden sinds het mogelijk geworden is het gezochte stukje erfelijk materiaal van tuberkelbacteriën of andere bacteriën voorkomend in patiëntenmateriaal daaruit te extraheren en met behulp van enzymen zichzelf in een kettingreactie te laten vermenigvuldigen. Als men daarna een geschikte probe gebruikt, kan van weinig materiaal toch een sterk signaal worden verkregen. Ofschoon er nog wel technische problemen te overwinnen zijn, is de algemene verwachting dat deze techniek een blijvende rol zal gaan spelen in de diagnostiek van langzaam groeiende of moeilijk kweekbare bacteriën. Een onderzoeksgroep heeft eens nagegaan hoeveel dysenteriebacteriën aan normale faeces moeten worden toegevoegd om deze bacteriesoort te kunnen terugvinden. Met de huidige conventionele methoden waren daarvoor een miljoen dysenteriebacteriën nodig, met de probetechniek 1000 en met de kettingreactie slechts 10. Ten behoeve van verschillende afdelingen

voor wie deze vorm van diagnostiek van betekenis is, is in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam inmiddels een moleculair biologisch servicelaboratorium opgericht met grote inbreng van dr. W.G.V. Quint en zijn medewerkers van het Laboratorium van de Samenwerkende Delftse Ziekenhuizen.

De ziekenhuishygiëne

Eerder wees ik u op de betekenis voor de patiënt en voor de gezondheidszorg in het algemeen van ziekenhuisinfecties. Om patiënten hiervoor te vrijwaren is zowel landelijk als plaatselijk veel werk verzet. Landelijk zijn richtlijnen ter voorkoming van ziekenhuisinfecties opgesteld door enkele commissies van de Gezondheidsraad en door de Werkgroep Infectie Preventie, een samenwerkingsverband van beroepsverenigingen op het gebied van infecties en infectiebestrijding. Plaatselijk wordt het niveau van de ziekenhuishygiëne bewaakt door de Ziekenhuis Hygiënische Dienst. Microbiologen en ziekenhuishygiënisten vervullen een belangrijke rol bij de implementatie van het beleid. Het werkkerrein van de Ziekenhuis Hygiënische Dienst is omvangrijk en kan bijvoorbeeld worden afgeleid uit de onderwerpen van richtlijnen die in overleg met verschillende doelgroepen worden opgesteld. Zij handelen bijvoorbeeld over de verpleging van intensive care patiënten, over isolatiemaatregelen ten behoeve van vatbare patiënten, over maatregelen ter voorkoming van infecties bij ziekenhuismedewerkers of

over doelmatig gebruik van desinfectiemiddelen.

Voor het opstellen van een effectief bestrijdingsprogramma van ziekenhuisinfecties is het nodig de aard en de omvang van het euvel vast te leggen. Registratie van ziekenhuisinfecties kan eigenlijk het beste gebeuren door de patiënt zeg 1 maal per week op het voorkomen daarvan te controleren. Op ziekenhuisniveau is deze taak te omvangrijk om continu door de ziekenhuishygiënisten te worden uitgevoerd. Er zijn echter wegen om de relatief beperkte mankracht voor dit doel zo effectief mogelijk in te zetten. Amerikaans onderzoek heeft uitgewezen dat verschillende typen ziekenhuisinfecties gemeten aan het ongerief voor de patiënt en aan eventuele verlenging van de opnameduur - de kostenfactor dus - sterk verschillen. Voor urineweginfecties zijn deze aspecten beperkt. Voor infecties van operatiewonden kunnen zij daarentegen aanzienlijk zijn. Er is dus veel voor te zeggen aandacht te besteden aan het voorkomen van wondinfecties na operaties. Ik licht dit toe aan de hand van een recente studie. Omdat wij wilden weten wat het percentage wondinfecties was bij thoraxoperaties heeft één van de medewerkers van de afdeling dit percentage gemeten na 1000 thoraxoperaties. Dit percentage bedroeg 5% en komt overeen met het dienaangaande in de literatuur vermelde percentage. Zij die alleen infecties door *S. aureus* registreren, komen op 2%. Analyse van de overige 3% leerde dat de meeste van deze infecties worden veroorzaakt door *S. epidermidis*, hetgeen

niet zo verwonderlijk is, omdat bij dit type operatie kunstmateriaal gebruikt wordt om de wond te sluiten. Toch is niemand blij met die 5%. De patiënt niet vanwege het ongerief van een infectie, de chirurg niet vanwege een hinderlijk randverschijnsel en het ziekenhuis niet vanwege de extra kosten die voortvloeien uit een verlenging van opnameduur die kan variëren van dagen tot weken. Het is een van de aantrekkelijke kanten van de geneeskunde dat ook zogenaamde normale getallen van 5% open staan voor analyse en voor interventie. Bij de wondinfecties door *S. aureus* kon in deze studie nog eens aannemelijk gemaakt worden dat de patiënt zelf, of juister uitgedrukt de neusholte van de patiënt, als vaste verblijfplaats van stafylococcen, de bron was waaruit de wond werd geïnfecteerd. Daarom werd in een vervolgstudie de bron als het ware opgedroogd door de neusholte van alle patiënten voorafgaand aan de operatie te behandelen met een bacteriedodende zalf. Er is reden om aan te nemen dat deze behandeling ertoe heeft bijgedragen dat het infectiepercentage bij de volgende 250 patiënten gedaald was van 5% tot beneden de 1%. In een lopend onderzoek wordt getracht de oorzaak voor de verbetering wetenschappelijk nader te onderbouwen. Waar het om gaat is dat in de ziekenhuishygiëne na zorgvuldige analyse eigenlijk altijd wel interventie mogelijk is, waarbij met soms verrassend eenvoudige middelen een aanzienlijke bijdrage geleverd kan worden aan het welzijn van patiënten en aan de

economie van het ziekenhuis.

Geachte toehoorders, omdat wij de aard der dingen niet kunnen veranderen, hebben bacteriën nog steeds het laatste woord. Het is echter duidelijk dat zij althans in de Westerse gezondheidszorg heel wat terrein hebben moeten prijsgeven. Op andere plaatsen in de wereld is deze terreinwinst helaas veel kleiner of zelfs afwezig, omdat de maatschappelijke en politieke structuren, die nodig zijn voor het uitoefenen van een geavanceerde gezondheidszorg, ter plaatse ontbreken. Er is dus nog een lange weg te gaan.

De onderwerpen die ik besproken heb, vormen te zamen slechts een deel van de ontwikkelingen die in de afgelopen decennia binnen mijn vakgebied hebben plaatsgehad. De meeste gegevens waarover ik gesproken heb, heb ik ontleend aan de literatuur. Een aantal resultaten heb ik kunnen ontlenen aan het werk van medewerkers van de eigen afdeling of van afdelingen waarmee wij nauw hebben samengewerkt. Te zamen hebben zij geholpen de afdeling de vorm en inhoud te geven die zij nu heeft. Enkelen van hen zou ik hier willen noemen. Zij zijn allen van het eerste uur, of zo goed als, en ik noem ze als representanten van de drie richtingen die bepalend geweest zijn voor de ontplooiing van de afdeling.

Mevrouw dr. Dzoljic-Danilovic zorgt sinds vele jaren zowel letterlijk als figuurlijk voor de bacteriologie van het Sophia Kinderziekenhuis. Als tijdens stafbe-

sprekingen onverhoopt de "human factor" in het gedrang dreigde te komen, was zij degene die ons middels duidelijke signalen weer op het rechte pad bracht.

Mevrouw Julia van Noort geeft sinds vele jaren als laboratoriumassistente leiding aan de analytische medewerkers in het Dijkzigtlaboratorium. Haar grote kennis van zaken en haar aanpassingsvermogen hebben haar in staat gesteld deze moeilijke en veelzijdige taak op voortreffelijke wijze uit te oefenen.

Mevrouw dr. Bakker-Woudenberg heeft gestalte gegeven aan de researchkant van de afdeling. Haar werk heeft inmiddels nationaal en internationaal erkenning gevonden. Ik zou graag beklemtonen dat zij ten aanzien van de onderwijstaak dezelfde waarden en normen hanteert die bepalend zijn voor het niveau van haar wetenschappelijk onderzoek.

De afdeling heeft tenslotte altijd nauwe betrekkingen onderhouden met de venerologische tak van de afdeling dermato-venerologie, eerst onder prof. Beek, later onder prof. Stolz. Ik heb deze samenwerking, die heeft geleid tot vele studies over de verwekkers van sexueel overdraagbare aandoeningen, steeds zeer op prijs gesteld.

Ik heb mijn werk aan de universiteit en in het academisch ziekenhuis altijd met genoegen verricht. Ik dank de bestuurders van deze instellingen voor het vertrouwen dat zij steeds in mij en in de medewerkers van de afdeling hebben gesteld.

Ik dank u voor uw aandacht.

Geraadpleegde literatuur

Recommendations from a committee of the Health Council of the Netherlands. *Campylobacter jejuni* infections in the Netherlands. No. 1988/13E. The Hague.

Patrick CC. Coagulase-negative staphylococci: pathogens with increasing clinical significance. *J. Pediatrics* 1990; 116: 497-506.

Loudon J. Puerperal fever, the streptococcus, and the sulphonamides. *Br. Med. J.* 1987; 295: 485-90.

McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopk. Med. J.* 1982; 151: 302-12.

Arisawa M, Sekine Y, Shimizu S, Takano H, Angehrn P, Then RL. In vitro and in vivo evaluation of Ro 09-1428, a new parenteral cephalosporin with high antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 653-9.

Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IAJM, van den Berghe-van Raffe M, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Impact of the dosage schedule on the efficacy of ceftazidime, gentamicin and ciprofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and septicemia in leukopenic rats. *Eur. J.*

Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 8: 878-87.

Craig WA, Steven CE. Killing and Regrowth of Bacteria in vitro: a review. Scand. J. Infect. Dis. (Suppl.) 1991; 74: 63-70.

Bakker-Woudenberg IAJM, Lokerse AF. Liposomes and lipid carriers in the treatment of microbial infections. Scand. J. Infect. Dis. (Suppl.) 1991; 74: 15-22.

Persing DH. Polymerase chain reaction; trenches to benches. J. Clin. Microbiol. 1991; 29: 1281-5.

Frankel G, Riley L, Giron JA, Valmassoi J, Friedmann A, Stockbine N, Falkow S, Schoolnik GK. Detection of Shigella in feces using DNA amplification. J. Inf. Dis. 1990; 161: 1252-6.

Haley RW. Surveillance by objective: a new priority-directed approach to the control of nosocomial infections. Am. J. Inf. Contr. 1985; 13: 78-89.