

Zorgen door voorzorgen

HET RISICO VAN PROFYLACTISCHE TOEDIENING VAN ANTIBIOTICA

DOOR DR. A. J. CH. HAEX

Dames en Heren,

Gaarne wil ik U deelgenoot maken van een ervaring, die ik had bij een consult in een in het centrum van ons land gelegen ziekenhuis.

Het betrof een jonge, gehuwde vrouw, die 8 dagen na een heupoperatie plotseling hevig benauwd werd. Het was duidelijk dat er sprake was van een longembolie, en de patiënte kreeg de adequate therapie: onmiddellijk intraveneus heparine en later per os acenocoumarol (Sintrom). Om een secundaire infectie te voorkomen, was reeds onmiddellijk na de operatie begonnen met toediening van penicilline (4 miljoen E per dag) en streptomycine (tweemaal daags 0,5 g). Dit had na ongeveer zes dagen aanleiding gegeven tot een exantheem, waarop de behandeling werd uitgebreid met driemaal daags 2 tabletten thiazinamium (Multergan). Verder kreeg de patiënte tegen de postoperatieve pijnen wat morfine-injecties.

Hoewel het longinfarct betrekkelijk gunstig reageerde op de antistollingtherapie, begon er zich geleidelijk aan koorts te ontwikkelen. De behandelende internist meende er daarom goed aan te doen, de anti-infectieuze behandeling nog wat uit te breiden door behalve de voornoemde antibiotica ook een breed-spectrumantibioticum te geven, en wel demethylchloortetracycline (Ledermycin). Hierop volgde echter geen verbetering, integendeel, de temperatuur liep de volgende dagen op tot boven 39,5° C met een snelle puls van 120-130/min. Het aantal leukocyten bedroeg toen 9800 per mm³. De bloedkweek bleek steriel te zijn. De algemene toestand van de patiënte werd gecompliceerd door verschijnselen, die geleidelijk aan op de voorgrond kwamen te staan, nl. braken en diarree. Bij onderzoek van de buik vonden de chirurg en de internist wat opzetting, drukgevoeligheid over de gehele buik en nauwelijks of geen borborygmi. De ontlasting was dun, donker en stinkend. Bij bacteriologisch onderzoek ervan werd een mengflora gevonden met o.a. proteus. Er werd besloten de therapie uit te breiden met rolitetracycline (Reverin), maar ook hiermee werd in de daaropvolgende dagen geen verbetering bereikt. De diagnose acute colitis werd overwogen, en mij werd gevraagd de patiënte in consult te willen zien.

Toen ik de patiënte bezocht, bleek zij ernstig ziek en wat soporeus te zijn. Het spreekt vanzelf dat men in een dergelijk geval in de eerste plaats een acute chirurgische complicatie overweegt, en dat men deze wil uitsluiten. Na een nauwkeurig lichamenlijk onderzoek leek een dergelijke complicatie mij weinig waar-

schijnlijk. Een perforatie was niet waarschijnlijk, gezien de slechts geringe leukocytose, de matig versnelde bezinking (25 mm in het eerste uur) en de afwezigheid van een duidelijke défense musculaire. Op de buik-overzichtsfoto (bij de staande patiënte) werden geen vloeistofspiegels waargenomen. Een ileus of subileus kon niet worden aangetoond. De thoraxfoto toonde een hoge stand van de rechter diafragmaheft, terwijl erboven een kleine infiltratschaduw zichtbaar was. De rechter sinus pleurae was gesluierd. Deze afwijkingen waren te verklaren door de longembolie.

Wanneer ik nog even het tot nu toe besprokene samenvat, hadden wij dus te maken met een ernstig zieke jonge vrouw, die na een heupoperatie een longembolie had doorgemaakt en die in aansluiting daarop steeds hogere koorts had gekregen, met diarree en opzetting van de buik. Gezien de bevindingen bij het lichamenlijk onderzoek en de uitslagen van het laboratoriumonderzoek leek een chirurgische complicatie niet erg waarschijnlijk.

Wat opviel, was, dat de patiënte nogal wat medicamenten kreeg, en wel acenocoumarol, penicilline, streptomycine, thiazinamium, demethylchloortetracycline en rolitetracycline, dus een betrekkelijk grote verscheidenheid van antibiotica. Tijdens de penicilline-streptomycinetherapie was een exantheem ontstaan, wellicht door overgevoeligheid voor penicilline of streptomycine. In verband hiermede had patiënte thiazinamium gekregen, en de penicilline-streptomycine-medicatie was voortgezet. De in de daarop volgende dagen waargenomen geleidelijke stijging van de temperatuur zou dus zeer wel op een „drug fever” kunnen berusten. Verder is het bekend dat antibiotica, en speciaal wanneer deze alleen of gezamenlijk een breed spectrum van activiteit hebben, de darmflora ernstig kunnen verstoren, waardoor diarree en meteorismus kunnen ontstaan. Het hele ziektebeeld zou dus iatrogeen kunnen zijn.

In gezamenlijk overleg werd daarom besloten de toediening van geneesmiddelen geheel te staken. Binnen enkele dagen was er enige verbetering in de toestand van de patiënte te constateren, en na twee weken waren de ergste verschijnselen verdwenen. De temperatuur was lytisch gedaald en de diarree was geleidelijk aan afgenomen, ofschoon zo nu en dan nog wel eens wat niet-gevormde ontlasting werd geproduceerd.

Gezien het geschetste beloop menen wij dat hier sprake is geweest van een antibiotica-colitis. In hoeverre de koorts, die bij de patiënte werd waargenomen, een symptoom was van deze antibiotica-colitis of als

een medicamenteuze koorts moet worden beschouwd, kan niet met zekerheid worden uitgemaakt.

Hoe moet men zich het ontstaan van een dergelijke antibiotica-colitis voorstellen? In het voorgaande werd reeds aangeduid dat antibiotica, vooral wanneer ze zodanig gegeven worden dat er een breed spectrum van activiteit bestaat, het evenwicht in de darmflora en de fysiologische antagonismen ernstig kunnen verstoren. De voor de toegediende antibiotica gevoelige stammen worden vernietigd en de resistente stammen kunnen zich vermeerderen, doordat de voor het evenwicht zo belangrijke remmende factoren ontbreken. In vitro heeft men bv. een remmend effect van *Escherichia coli* op stafylokokken kunnen aantonen. Dit duidt erop dat, als gevolg van het bestaan van een bacterieel antagonisme en ook immunologische factoren, de normale darmflora bescherming biedt tegen het enteraal invasief worden van pathogene kiemen. Door toxische produkten, ontstaan bij verval van bacteriën die met voor deze werkzame antibiotica in aanraking zijn geweest, door stofwisselingsprodukten van de nieuwe darmflora en ook door de antibiotica zelf kunnen de natuurlijke barrières, zoals het epitheel van het darmkanaal, beschadigd worden. Saprofyten en licht pathogene kiemen van de darmflora kunnen door deze beschadiging gemakkelijk invasief worden.

Bij de mens is de super-infectie met stafylokokken de belangrijkste. Wanneer bij een patiënt, die behandeld wordt met breedspectrum-antibiotica, ernstige diarree ontstaat, is het zeer goed mogelijk dat men te maken heeft met stafylokokkendiarree, verkregen via een superinfectie met penicillineresistente stafylokokken. Vooral in een ziekenhuis is de kans hierop zeker niet gering. Het aantonen van resistente stafylokokken in de ontlasting is echter niet voldoende voor het verklaren van de enterocolitis. De stafylokokken moeten ook tot de vorming van enterotoxine in staat zijn. Volgens de literatuur zou dit bij 12 pct van de ziekenhuisstammen het geval zijn. Het spreekt vanzelf dat ook het aantal stafylokokken en de gevoeligheid van het lichaam mede bepalend zijn voor de ernst van de histologische veranderingen in de wand van het darmkanaal. Terzijde zij opgemerkt dat ieder toxisch agens dat een circulatiecollaps veroorzaakt, een sereuze hemorragische necrotiserende enterocolitis kan doen ontstaan. De ernst van deze enterocolitis is mede afhankelijk van de sterkte van het agens.

Bij onze patiënte werden uit de faeces géén stafylokokken gekweekt. De oorzaak van de colitis moest dus van andere aard zijn. Het is bekend dat ook breedspectrum-antibiotica zelf het colonslijmvlies kunnen beschadigen. De histologische veranderingen die hierbij gezien worden, verschillen in wezen niet van de

colitis die wordt veroorzaakt door de enterotoxinen van de resistente stafylokokken. De lichtste vorm van deze colitis, veroorzaakt door de antibiotica zelf, is de catarrale colitis, die nog maanden na het beëindigen van de toediening van het antibioticum kan blijven bestaan. Diarree na antibiotica-toediening kan echter ook blijven voortbestaan zonder dat men in de faeces bij microscopisch onderzoek ontstekings-elementen vindt. Sterft een dergelijke patiënt door een andere oorzaak, dan zijn ook pathologisch-anatomisch geen ontstekingsverschijnselen te vinden. Men moet aannemen dat er in deze gevallen een verhoogde prikkelbaarheid en een verhoogde motiliteit van het spijsverteringskanaal is ontstaan onder invloed van abnormale stofwisselingsprodukten van de gewijzigde darmflora („dysbacteriose”).

Als men de antibioticatherapie voortzet wanneer zich klinische verschijnselen gaan voordoen, loopt men het gevaar dat zich een colitis ontwikkelt met ernstige histologische afwijkingen.

Ook wanneer er geen antibiotica gebruikt zijn, kan na een operatie diarree ontstaan als gevolg van een colitis. Deze vorm van colitis ziet men nogal eens, wanneer zich postoperatief ernstige shockverschijnselen hebben voorgedaan. Zelf zag ik eens een min of meer ernstige en slechts langzaam genezende colitis bij een patiënt met postoperatieve embolie, door wie geen antibiotica waren gebruikt.

De differentieële diagnose is soms niet zo eenvoudig. Wanneer echter de genoemde verschijnselen zich voordoen bij een patiënt, die behandeld wordt met breedspectrum-antibiotica, vooral wanneer dit postoperatief gebeurt, moet men het bestaan van een antibiotica-colitis ernstig overwegen. Het onthouden van antibiotica behoeft in deze gevallen niet onmiddellijk tot het verdwijnen van de soms alarmerende klinische verschijnselen (buikpijn, somnolentie, hevige diarree) te leiden, maar wél ziet men in de loop van enkele dagen een aanmerkelijke klinische verbetering intreden. Voor het uitsluiten van een stafylokokkendiarree is het bacteriologisch onderzoek van de faeces vanzelfsprekend doorslaggevend.

Uit het voorgaande kan de lering getrokken worden dat het in het algemeen niet is aan te raden, postoperatief antibiotica te geven alleen als profylaxe tegen eventuele infecties. Terwijl men tracht complicaties te voorkomen, kan men deze hiermee juist doen ontstaan. Wanneer men bij een patiënt gedwongen wordt antibiotica te geven, en er ontstaat diarree, bedenke men dat de antibiotica hiervan de oorzaak kunnen zijn.

Leiden, juli 1966