

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

De moleculair-biologische werking van een aantal antibiotica

De opmerking over de werking van penicillines op Gram-negatieve bacteriën aan het einde van punt 3 in het boeiende Caput Selectum van MICHEL (1972) geeft aanleiding tot de volgende mededeling.

De schrijver noemt de combinatie van sulfonamiden met trimethoprim als voorbeeld van onderlinge versterking van de werking bij antibacteriële stoffen waarvan de aangrijpingspunten dicht bij elkaar liggen in het biochemische systeem van de bacteriën. Ook voor andere onderdelen van dit systeem zijn dergelijke voorbeelden te vinden. Zo ziet men ten opzichte van de eiwitsynthese dit verschijnsel bij combinaties van makroliden (bv. erytromycine, lincomycine) en tetracyclines (OSKAM en BOS 1966). Wat remmers van de celwandsynthese betreft, vraagt vooral de combinatie van de penicillines ampicilline (gevoelig voor penicillinase, relatief breed spectrum) en cloxacilline (niet gevoelig voor penicillinase, smal spectrum) de aandacht.

In het algemeen werken combinaties van penicillines additief: het antibiotische effect van een combinatie is gelijk aan de som van de effecten van elk der componenten afzonderlijk. Een kwantitatieve uitdrukking hiervoor luidt: de interferentie-index (I) = 1. Aldus betekent I > 1 potentiëring en I < 1 antagonisme (OSKAM 1959). Het additieve karakter van de meeste combinaties van penicillines wettigt de veronderstelling, dat deze stoffen in de celwandsynthese hetzelfde aangrijpingspunt hebben (zie figuur 5 in het artikel van MICHEL).

Toch is dit laatste, althans wat Gram-negatieve bacteriën betreft, niet altijd het geval. BORNSIDE (1968) heeft er de aandacht op gevestigd dat de combinatie ampicilline-cloxacilline een sterk potentiëringseffect vertoont, speciaal t.o.v. *Proteus morgani*. Gebruik makend van de vroeger ontwikkelde techniek hebben wij dit nagegaan voor een aantal Enterobacteriaceastammen, waaronder *Proteus mirabilis* en *Proteus vulgaris* en, in het bijzonder, 5 stammen van *Proteus morgani*. Behalve de twee penicillines is ook cefaloridine bij dit onderzoek betrokken als belangrijkste vertegenwoordiger van de cefalosporinegroep. Uit de uitkomsten, weergegeven in de tabel, blijkt dat de combinaties ampicilline-cloxacilline en cefalosporine-cloxacilline speciaal ten opzichte van *Proteus morgani* een sterke potentiëring vertonen. De uitkomsten voor *Proteus morgani* verschillen daarbij stuk voor stuk significant van die voor de andere bacteriën. De gelijkwaardigheid van ampicilline en cefalosporine in dit opzicht is in overeenstemming met de mening van BORNSIDE, dat de vorming van penicillinase hierbij geen rol speelt. Voor de

combinatie ampicilline-cefalosporine geldt misschien het tegendeel.

Voor moleculair-microbiologen zou het interessant kunnen zijn, dit bijzondere gedrag van *Proteus morgani* nader te bestuderen.

Literatuur: BORNSIDE, G. H. (1968) Synergistic antibacterial activity of ampicillin-cloxacillin mixtures against *Proteus morgani*. *Appl. Microbiol.* 16, 1507. — MICHEL, M. F. (1972) De moleculair-biologische werking van een aantal antibiotica. *Ned. T. Geneesk.* 116, 149. — OSKAM, H. J. (1959) *Combinatieantibiogrammen*. Proefschrift Utrecht. — OSKAM, H. J. en M. BOS (1966) Lincomycine, een nieuw antibioticum; vergelijking met erytromycine in enige combinatieantibiogrammen. *Ned. T. Geneesk.* 110, 1138.

Bilthoven, april 1972

H. J. OSKAM
W. SCHOTEL

Carcinoom van de vagina bij meisjes van wie de moeder gedurende de zwangerschap synthetische oestrogenen gebruikte

Het referaat van collega HART (1972) over carcinoom van de vagina bij meisjes van wie de moeder gedurende de zwangerschap synthetische oestrogenen gebruikte, eindigt met een opwekking om ook in Nederland in deze richting onderzoek te doen.

De Centrale Kanker Registratie beschikt over nagenoeg volledige registratie-cijfers uit de provincie Friesland en de steden Den Haag en Rotterdam over de periode 1960-1969. In dit studiemateriaal komt slechts 1 jeugdige (8-jarige) patiënte met vagina-carcinoom voor. Gegevens over hormoongebruik van de moeder tijdens de zwangerschap waren niet meer te achterhalen.

Ofschoon de „population at risk” voor een studie zoals door collega HART bepleit, niet bekend is, lijkt het er toch op, dat wij in bovengenoemde gebieden geen epidemische verheffing van dit carcinoom hebben gehad.

Literatuur: HART, P. G. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 114, 456.

Utrecht, mei 1972

F. DE WAARD

Geneeskunde en de computer

Het commentaar „Geneeskunde en de computer” (MEIJLER 1972) behandelt een bijzonder belangrijk onderwerp. MEIJLER geeft zeer goed weer wat in de toekomst kan worden verwacht en waarvan de toepassing ernstig dient te worden overwogen, een en ander naar aanleiding van een boeiend en nogal uitbundig artikel van SCHWARTZ (1970).

Het is ook een grote verdienste van MEIJLER dat hij de aandacht vestigt op de zo belangrijke klinische les van MANDEMA (1965) „die met profetische precisie de discussie die thans over de computer in de geneeskunde oplaait, begon”. Het is zeer merkwaardig dat deze eerste reactie pas komt na 7 jaar. De les werd geschreven naar aanleiding van de moeilijkheden voor de diagnostiek bij een bepaald ziektegeval, waarbij vooral aandacht werd geschonken aan „het

Combinatie van antibiotica	Bacteriën met aantal stammen	Interferentie-indices en penicillinasevorming*	Interactietype
Ampicilline met cefaloridine	<i>P. morgani</i> (4)	0,72 ⁻ ; 0,84 ⁻ ; 1,13 ⁺ ; 3,89 ⁻	Niet te voorspellen
	Andere (8)	Gemiddeld 1,10 ± 0,31	Niet te voorspellen
Ampicilline met cloxacilline	<i>P. morgani</i> (5)	6,1 ⁺ ; 11,1 ⁺ ; 12,5 ⁻ ; 20 ⁻ ; 26 ⁻	Sterke potentiëring
	Andere (5)	Gemiddeld 1,16 ± 0,11	Additie tot lichte potentiëring
Cefaloridine met cloxacilline	<i>P. morgani</i> (5)	0,5 ⁺ ; 12 ⁻ ; 18 ⁻ ; 21 ⁺ ; 42 ⁻	Sterke potentiëring
	Andere (9)	Gemiddeld 1,13 ± 0,20	Additie tot lichte potentiëring

* + betekent met, - zonder vorming van penicillinase