

Chemotherapie en resistentie

door

H. OTTENS

Medische Research Afdeling Kon. Ned. Gist- en Spiritusfabriek, Delft

Het wezen van de werking van een chemotherapeuticum is de selectieve toxiciteit: het aangrijpingspunt in de stofwisseling van de parasiet ligt in een systeem dat òf niet aanwezig is bij de gastheer òf daar een ondergeschikte rol speelt. De specificiteit van de werking houdt het gevaar van resistentie in: indien de parasiet kans ziet, op welke wijze dan ook, zijn stofwisseling op gang te houden door de, ene, geblokkeerde plaats te omgaan of tòch te gebruiken dan is hij resistent geworden.

Hoewel een zekere adaptatie mogelijk is, welke kan leiden tot een verminderde gevoeligheid, is de basis voor de resistentie op een hoger niveau de mutatie gevolgd door een selectie (fluctuatietest volgens LURIA en DELLBRÜCK). Onder mutatie wordt verstaan een plotseling optredende sprongsgewijze verandering in een erfelijke eigenschap.

Indien, zoals vaak het geval is, de chemotherapeutische werking berust op enzymremming of enzymcompetitie, dan kunnen de volgende mutaties tot hoge graden van resistentie leiden:

1. het ontstaan van een nieuw stofwisselingsenzym met wèl affiniteit voor het substraat, doch géén affiniteit voor het chemotherapeuticum.

2. het ontstaan van een stofwisselingsenzym met gestoorde feed-back regulatie: het eindproduct remt het veranderde enzym niet meer, doch evenmin kan dit geschieden door een chemotherapeuticum, dat optreedt als imitator van het eindproduct.

3. Waar verder vele chemotherapeutica een cel binnendringen door gebruik te maken van bestaande permeasen (doordat zij een zekere overeenkomst vertonen met het normale substraat) is het duidelijk, dat een mutatie welke leidt tot een veranderde affiniteit voor het chemotherapeuticum eveneens tot resistentie leidt.

Verder zal het duidelijk zijn, dat eveneens resistentie optreedt, wanneer het chemotherapeuticum door de cel kan worden afgebroken. Dit kan echter nauwelijks via een mutatie, hier speelt de selectie van „wild types” welke een dergelijke eigenschap bezitten een overwegende rol (penicillinase-vormende staphylococcen).

Een resistentie welke via een nieuwe enzymketen ontstaat, berust vermoedelijk op inductie, door effectuering van een in principe aanwezige doch niet gebruikte weg.

Indien nu vele gevallen van resistentie berusten op selectie van bestaande of ontstaande resistente cellen, dan is het duidelijk, dat hiervoor een selectief milieu vereist is. Dit selectief milieu kan de behandelde patiënt zijn. Bij kortdurende behandelingen is dit gevaar in het algemeen klein (uitzonderingen: Streptomycine), doch het is een reëel gevaar bij langdurige therapieën (tuberculose!).

Een veel groter gevaar ligt echter in een selectief macromilieu: het hospitaal, het sanatorium of het militaire kamp waar chemoprophylaxe wordt bedreven. De reden hiervoor is, dat resistente bacterieën als regel het in vrije concurrentie moeten afleggen tegen de niet-resistente „wild-types”, zodat zij in een niet-selectief milieu

vrij spoedig verdwijnen. Voor een groot deel is het resistentie-probleem dan ook een ziekenhuis probleem.

Uit het voorgaande volgen vanzelf de richtlijnen voor een juiste chemotherapie:

1. geen chemotherapeuticum gebruiken zonder duidelijke indicatie.
2. indien men chemotherapeutica gebruikt, dan hoog doseren.
3. bij gevaar voor resistentie-ontwikkeling (langdurige behandeling): combinatie-therapie.
4. voor ziekenhuizen: a. kruisinfectie tegengaan
b. één of meer chemotherapeutica in reserve houden.



Genetische aspecten van de chemische bestrijding van spintmijten

door

W. HELLE

In de praktijk van de spintbestrijding leeft momenteel de vraag, of door een vooropgezet spuitprogramma een resistentie-opbouw vertraagd of mogelijk voorkomen kan worden. Dit vraagstuk is nu meer opportuun dan vroeger, enerzijds omdat iets meer bekend is geworden over de genetica van enkele resistenties, en anderzijds omdat het sortiment acariciden belangrijk meer gevarieerd is.

Er zijn twee regimes van bespuitingen aan de markt:

1. „R o t a t i o n a l s p r a y s”, waarbij in afwisseling acariciden uit verschillende groepen gebruikt worden in de loop van een of meerdere seizoenen.
2. „M i x e d s p r a y s”, ook wel cocktails genoemd, die uit twee of meerdere middelen bestaan, zodat verschillende middelen bij één bespuiting worden gebruikt.

Ten aanzien van de nu volgende speculaties over de kansen van een R-opbouw, moet men rekening houden met het feit, dat bij beide spuitprogramma's wordt uitgegaan van de premisse, dat elk resistentie-type zijn eigen specifieke erfelijke basis heeft, m.a.w. dat selectie op resistentie van type A slechts leidt tot een verhoogde frequentie van die erfelijke factoren, die specifiek voor A zijn, zonder dat een toename van factoren voor andere R-typen zal plaats vinden.

Nu vindt men in de literatuur zeker steun voor deze hypothese. De beschikbare feiten zijn de volgende:

- a. Selectie met een OP-middel, zoals bijvoorbeeld parathion, leidt tot resistentie voor parathion en andere organische fosfaten, echter niet tot resistentie voor diverse oviciden of voor de bis(parachloorfenyl)carbinolen. Deze claim is althans voor *Tetranychus urticae* behoorlijk door feiten gestaafd.
- b. Waar zich in de praktijk resistentie ontwikkelde tegen kelthane, bleek bij nader onderzoek ook resistentie te bestaan tegen andere bis(parachloorfenyl)carbinolen, zoals chloorbenzilaat, chloorpropylaal en dimite. In de onderzochte populaties bleek geen resistentie tegen tedion opgetreden te zijn.
- c. Een op tedion-resistentie geselecteerde laboratorium-stam vertoonde geen resistentie t.a.v. OP-middelen en bis(parachloorfenyl)carbinolen. Er bleek ook geen