

Immunologisch onderzoek van biopten van patiënten met colitis; een diagnostische vooruitgang?

R. W. M. GIARD, PATHOLOOG-ANATOOM TE VOORSCHOTEN

De differentiële diagnostiek van niet-infectieuze ontstekingsziekten van de dikke darm levert in de dagelijkse praktijk nogal eens problemen op. Men wil daarbij vooral weten of men te maken heeft met de ziekte van Crohn of met colitis ulcerosa, omdat de therapeutische benadering van deze beide ziekten verschilt. Dank zij de flexibele endoscoop kan het gehele colon worden onderzocht en kunnen multipole biopten worden genomen uit het slijmvlies. Van de patholoog-anatoom wordt dan ook een belangrijke bijdrage verwacht.

Bij lichtmicroscopisch onderzoek van de biopten kunnen inderdaad afwijkingen worden gezien die kunnen helpen bij de oplossing van het diagnostische probleem. Epitheloïdcelgranulomen en ernstige slijmbekerceldepletie zijn daarbij de belangrijkste onderscheidende morfologische kenmerken,^{1 2} maar helaas komen deze afwijkingen in biopten betrekkelijk weinig voor. Epitheloïdcelgranulomen worden maar bij 25-30% van de patiënten met de ziekte van Crohn aangetroffen. Voor de diagnose colitis ulcerosa is slijmbekerceldepletie een belangrijk morfologisch criterium, maar dit wordt bij minder dan de helft van de patiënten met deze ziekte waargenomen. Andere histologische afwijkingen hebben een veel geringer onderscheidend vermogen en komen nog minder voor. Dit heeft tot gevolg dat de patholoog-anatoom het ontstekingsproces in het colon nogal eens niet of zelfs onjuist classificeert.³ De laatste jaren is dan ook naarstig naar nieuwe wegen gezocht voor een betere classificatie.

Hoewel de etiologie van beide ziekten onbekend is, spelen immunologische factoren daarbij zeer waarschijnlijk een rol. De laatste jaren is veel immunologisch onderzoek verricht. In weefsel kan men met immunohistochemische methoden de absolute en relatieve aantallen plasmacellen van verschillende klassen (met name IgA, -G, -M, -E) in het ontstekingsinfiltraat vaststellen. Baklien en Brandtzaeg hebben in de tweede helft van de jaren zeventig veel onderzoek gedaan, vooral op operatiepreparaten, door middel van fluorescentieonderzoek.⁴ In Nederland is op dit terrein ook onderzoek gedaan, vooral op biopten, door middel van de immunoperoxidasemethode.⁵ Volgens dit onderzoek zou de ziekte van Crohn zich in biopten vooral kenmerken door een relatieve toename van IgM-dragende plasmacellen. Bij colitis ulcerosa zouden vooral IgG-dragende cellen sterk zijn toegenomen.

In een aantal pathologisch-anatomische laboratoria in ons land is, mede op grond van dit onderzoek,

typering en kwantificering van plasmacellen toegevoegd aan het conventionele lichtmicroscopische onderzoek van biopten. In de praktijk blijken echter nogal eens discrepanties te zijn tussen de „immunologische” diagnose en de klinische en (of) morfologische diagnose. De vraag is gerezen, of de methode voldoende geëvalueerd is om al in de dagelijkse praktijk te worden toegepast.

Er is tegen dit onderzoek met behulp van immunohistochemische methoden een aantal bezwaren aan te voeren van methodologische en technische aard. Wulff wees erop dat invoering van een nieuw diagnostisch criterium betekent, dat men een nieuwe definitie van de ziekte introduceert, die met het desbetreffende onderzoek wordt onderscheiden. De „nieuwe” groep ziekten is daardoor niet gelijk aan de „oude” groep die met de gangbare diagnostische middelen werd geïdentificeerd. Dit betekent, dat een patiënt met een relatieve IgM-stijging (en volgens de nieuwe methode dus lijdend aan de ziekte van Crohn) heel wel onder een andere klinische categorie kan vallen.

Baklien en Brandtzaeg vonden dat in het colonresectiepreparaat van één patiënt de onderlinge verhoudingen tussen de verschillende klassen plasmacellen per plaats konden wisselen.⁴ Dit is ook niet zo verwonderlijk. Het ontstekingsproces is een dynamisch gebeuren, waarbij de samenstelling van het infiltraat verandert in de loop van de tijd. Bovendien kunnen tal van andere factoren nog hun invloed hebben. In de darm denken we daarbij vooral aan superinfecties met fecale flora bij een niet meer goed functionerende of zelfs afwezige mucosa-barrière. In dit licht gezien lijkt de veronderstelling, dat de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa eenvoudig door de aan- of afwezigheid van een relatieve IgM-stijging van elkaar zijn te onderscheiden, minder geloofwaardig.

Onlangs wezen Scott et al. op de technische problemen bij het immunohistochemische onderzoek van biopten.⁷ Optimale kleuring en reproduceerbare tellingen bleken slechts mogelijk te zijn indien voor ieder biopt steeds opnieuw de antisera werden getitreerd. Bovendien bleek dat plasmacel-tellingen niet konden differentiëren tussen verschillende vormen van inflammatoire ziekten (waaronder ook nog een groep patiënten met bacteriële ontsteking).

De aantallen patiënten in het Nederlandse onderzoek waren nogal klein.⁵ Tien patiënten met de ziekte van Crohn, eveneens 10 met colitis ulcerosa en 10 „normalen” werden onderzocht. Wanneer we de criteria hanteren voor het beoordelen van diagnostisch onderzoek, zoals Haynes in dit tijdschrift heeft uiteengezet,⁸ dan valt bij het Nederlandse onderzoek op dat men zich voornamelijk beperkt heeft tot het

Pathologisch Laboratorium, Sint Clara Ziekenhuis, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

onderzoek van „klassieke” gevallen. Mede wegens het kleine aantal onderzochte patiënten, werd derhalve niet nagegaan welk onderscheidend vermogen deze nieuwe methode had bij patiënten bij wie de differentiatie diagnostiek met andere middelen niet goed wilde lukken.

Wanneer men een onderzoekingsmethode bij idiopathische inflammatoire darmziekten wil beoordelen, wordt men gehinderd door het ontbreken van een onafhankelijke zeer betrouwbare „gouden standaard”. Men kan dus alleen verschillende methoden onderling vergelijken, waarbij men dan de klinische diagnose volgens bepaalde criteria (bijvoorbeeld van Lennard Jones) als uitgangspunt neemt. Noch Baklien en Brandtzaeg, noch Scott et al. vonden dat plasmaceltypering en -kwantificering in staat waren om ziekte van Crohn en colitis ulcerosa voldoende betrouwbaar van elkaar te onderscheiden. Voegen wij daaraan de reeds genoemde methodologische en technische bezwaren toe, dan lijkt er op dit moment voorsnog geen plaats te zijn voor deze nieuwe methode (die bovendien kostbaar is) bij het diagnos-

tisch onderzoek van patiënten met verschijnselen van colitis.

LITERATUUR

- 1 Spicer CC, Hywel Jones J, Lennard Jones JE. Discriminant and Bayes analysis in the differential diagnosis of Crohn's disease and proctocolitis. *Methods Inf Med* 1973; 12: 118-22.
- 2 Giard RWM. Bijdrage van de patholoog in de differentiaal diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekten. In: Spoelstra P, Weterman IT, red. *Maag-, darm- en leverziekten* 1984. Leiden: Boerhaave Commissie, 1984; 78-82.
- 3 Frei JV, Morson BC. Medical audit of rectal biopsy diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 341-4.
- 4 Baklien K, Brandtzaeg P. Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1975; 22: 197-209.
- 5 Rosenkrans PCM, Meijer CLJM, Wal AM van der, Cornelisse CJ, Lindeman J. Immunoglobulin containing cells in inflammatory bowel disease of the colon: a morphometric and immunohistochemical study. *Gut* 1980; 21: 941-7.
- 6 Wulff HR. *Principes van klinisch denken en handelen*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1980.
- 7 Scott BB, Goodal A, Stephenson P, Jenkins D. Rectal mucosal plasma cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1983; 24: 519-24.
- 8 Haynes RB. Hoe moeten medische tijdschriften worden gelezen? II. Het beoordelen van een diagnostische test. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2331-7.

Juni 1984

CAPITA SELECTA

De wisselwerking tussen voedsel, voedingstoestand, stofwisseling en oraal toegediende antimicrobiële middelen

R.W. VREEDE EN J. VERHOEF

Als aan een patiënt een geneesmiddel wordt toegediend, kan een ingewikkelde wisselwerking ontstaan tussen het geneesmiddel, het ingenomen voedsel en de bestaande voedingstoestand van de patiënt. Enerzijds kunnen voedsel en voedingstoestand de werking van farmaca veranderen, anderzijds kan medicamenteuze behandeling de voedingstoestand van de patiënt beïnvloeden. Over het algemeen zijn de gegevens over deze wisselwerking schaars en betreft het slechts een klein aantal geneesmiddelen. In dit artikel zal een overzicht worden gegeven over wat tot dusver bekend is omtrent deze wisselwerking met antimicrobiële middelen die oraal worden toegediend.

De resorptie van geneesmiddelen in het maag-darmkanaal

Voedselopneming is veelal een actief transport, dat onder andere afhankelijk is van secretieproducten van het spijsverteringskanaal. Resorptie van oraal toegediende farmaca is daarentegen meestal een passief transport dat afhankelijk is van eigenschappen van de stoffen zelf, zoals oplosbaarheid in vet,

pK_a -waarde, deeltjesgrootte en fysische vorm.¹ De middelen moeten klein genoeg zijn en in vet oplosbaar om de poriën van de lipoidrijke celmembranen te kunnen passeren. De meeste voor orale toediening geschikte farmaca zijn zwakke, organische zuren of basen; deze zijn alleen in ongeladen vorm in vet oplosbaar. Zwak-basische middelen zijn ongeladen in het alkalische milieu van de dunne darm en worden aldaar het best opgenomen. Zwak-zure farmaca zijn niet-geïoniseerd in het zure milieu van de maag. Voor deze middelen is de resorptie via de maagmucosa gering en vindt daarom grotendeels in het duodenum plaats.^{1,2} Tabel 1 geeft een overzicht van de mate van resorptie van deze antimicrobiële middelen in het spijsverteringskanaal.²

Enkele antibiotica worden geïnactiveerd door maagzuur. De sterk zuurgevoelige erytromycine wordt daarom geleverd in zuurstabiele („enteric-coated”) capsules. Feneticilline en fenoxymethylpenicilline zijn minder zuurgevoelig en dienen 1 uur vóór of 2 à 3 uur na de maaltijd te worden ingenomen (tabel 2). De maagontlediging verloopt dan vlot zodat de inwerking van het maagsap kortdurend is. Deze antibiotica dienen uiteraard niet te zamen met zure dranken, zoals de meeste vruchtessappen, coladranken en wijn, te worden gegeven.^{1,3}

Laboratorium voor Microbiologie (hoofd: prof.dr. J. Verhoef), Rijksuniversiteit Utrecht, Catharijnesingel 59, 3511 GG Utrecht.