

## Algemene, Navorsings- en Oorsigartikels

# Die invloed van antimikrobemiddels op die immuunsisteem

A.J. van Rensburg en R. Anderson  
 Departement Geneeskundige Mikrobiologie,  
 Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria, 0001

### UITTREKSEL

*Die primêre oorweging by die keuse van 'n antimikrobemiddel is die spesifieke antibakteriële aktiwiteit daarvan. Vir die doeltreffende eliminerings van die patogeen mikroörganisme is 'n optimaal funksionerende immuunstelsel nodig. Verskeie antimikrobemiddels inhibeer verskillende elemente van die immuunsisteem en moet verkieslik by immuunonderdrukte pasiënte, by kinders en by langtermynantimikrobeterapie vermy word. Antimikrobemiddels wat die immuunsisteem versterk, kan met goeie gevolg by die pasiënte gebruik word.*

### ABSTRACT

#### *The effect of antimicrobial agents on the immune system*

*The primary consideration in the choice of an antimicrobial agent is its specific antibacterial activity. However, an intact immune system is essential for the successful elimination of the pathogen. Several antimicrobial agents inhibit different aspects of the immune system and are best avoided in the treatment of immunosuppressed patients, in children and for long-term therapy. Antimicrobial agents which stimulate the immune system can be used with good effect in these patients.*

### INLEIDING

Die effek van antimikrobemiddels op die immuunstelsel is waarskynlik van min belang aangesien die terapie meestal van beperkte duur is. Nuwe tegnieke het getoon dat baie antimikrobemiddels teen konsentrasie wat *in vivo* bereik kan word, wel immuunreaktiwiteit kan toon. Alhoewel die moontlike effek van antimikrobemiddels op die immuunstelsel meestal geïgnoreer word, kan die gebruik van antibiotika sonder immuunonderdrukkende aktiwiteit voordelig by pasgeborenes, jong kinders en immuunonderdrukte persone wees.

Langtermynantimikrobeterapie word in toestande soos tuberkulose, leprose, diepge-setelde beeninfeksies, sistemiese mikoses en acne vulgaris asook by die chemoprotifikasie van rumatiekkoors en herhalende urineweg-infeksies gebruik. Gevolglik kan die effek van die betrokke middels op die immuunstelsel wel hier van belang wees. Die immuunstelsel speel dan ook 'n besondere rol in die patogenese en herstel by verskeie toestande. 'n Sinergistiese werking tussen die gasheer se immuunstelsel en die antimikrobemiddel is dus wenslik. Waarnemings by persone met neutropenie,<sup>1</sup> agammaglobulinemie<sup>2</sup> en verworpe selbiddelde immuungebreke<sup>3</sup> het, niestandaard die verkryging van bevredigende serumvlakke, tog 'n swak respons by antimikrochemoterapie getoon. Optimale *in vivo*-aktiwiteit van 'n antimikrobemiddel is dus van 'n intakte immuunstelsel afhanklik.

### IMMUUNONDERDRUKKING DEUR ANTIMIKROBEMIDDELS

Studies het getoon dat die toediening van ampicillien aan muise met *Listeria monocytogenes*-infeksies wel tot spoedige opklaring van die infeksie gelei het, maar dat dit met die inhibisie van die sel-

beheerde immuunrespons teen die infekerende organismes<sup>4</sup> gepaard gegaan het. By pasiënte met otitis media wat met eritromisien behandel is, is 'n beter IgM-respons getoon in teenstelling met pasiënte wat ampicillien of fenoksimetielpenisillien ontvang het.<sup>4</sup> 'n Moontlike verklaring vir die verskynsel is dat bakteriostatiese antibiotika 'n doeltreffender antigeniese respons as bakterisidiese antibiotika induseer. Alhoewel penisilliene blykbaar min of geen inhibitoriese effek op sellulêre of humorale immuunfunksies het nie, is daar nogtans gevind dat ampicillien die aktivering van komplement inhibeer.<sup>5</sup> Aangesien die toediening van antibiotika die tydsduur van infeksies en dus van immuunstimulasie verkort, verskaf dit 'n moontlike verklaring vir die voorkoms van terugvalle en herinfeksies na skynbaar suksesvolle chemoterapie. Die voorkoms van terugvalle kan moontlik verminder word deur die gebruik van antimikrobemiddels wat die immuunrespons direk stimuleer, of wat dit versterk deur die infekerende agens in 'n verswakte staat in die weefsels te laat voortbestaan.

### INHIBITORIESE EFFEK VAN ANTIMIKROBEMIDDELS OP SELLULÊRE EN HUMORALE IMMUNFUNKSIES

#### 1. Leukosietbeweging

Aminoglikosiede soos gentamisien en amikasin veroorsaak sowel *in vitro*- as *in vivo*-inhibisie van polimorfonukleêre leukosiet-(PMNL)-beweging. Die migrasie van PMNL word *in vitro* deur tetrasiklene<sup>6</sup> en doksisisiklene<sup>6,7</sup> onderdruk. Die laasgenoemde twee middels gee ook *in vivo*-inhibisie van PMNL-chemotakse.<sup>8,9</sup> Rifampisien gee *in vitro*-inhibisie van PMNL-migrasie,<sup>6</sup> maar het geen effek op die beweging van monosiete *in vivo* nie.<sup>10</sup> Die antifungusmid-

dels amfoterisien B<sup>11</sup> en griseofulvien<sup>12</sup> veroorsaak 'n soortgelyke inhibisie van *in vitro*--migrasie van PMNL. Ampisillien, bensielpenisillien, karboksibensielpenisillien, kefalotien en klindamisien toon geen *in vitro*-effek op PMNL-migrasie nie.

## 2. Fagositose en antimikrobe-aktiwiteit

Sulfoonamiede asook trimetoprim veroorsaak *in vitro*-inhibisie van die peroksidase-peroksied-haliedesisteem, maar wel teen hoër konsentrasies as wat terapeuties bereik word,<sup>13</sup> Tetrasiklien,<sup>14</sup> kefalotien,<sup>14</sup> kefotaksiem,<sup>15</sup> amfoterisien B<sup>11</sup> sowel as amikasien, gentamisien en tobramisien<sup>16</sup> veroorsaak *in vitro*-inhibisie van die antimikrobiese aktiwiteit van menslike PMNL. Chlooramfenikol,<sup>17</sup> dapsoon<sup>18</sup> en eritromisien,<sup>19</sup> inhibeer oksidatiewe metabolisme van PMNL maar het geen effek op fagositose nie.

Studies toon ook dat terapeutiese konsentrasies van doksisisiklien- en tetrasiklien inhibisie van fagositose deur menslike PMNL veroorsaak word.

## 3. Limfosiettransformasie en selbemiddelde immuniteit

Gedurende 'n studie<sup>20</sup> van die effek van twintig antimikrobemiddels op *in vitro*-limfosiettransformasie is gevind dat terapeutiese konsentrasies van fusidien-suur, nitrofurantoïen en doksisisiklien inhibisie van die mitogeniese respons van beide B- en T-limfosiete veroorsaak. Penisillien,<sup>20</sup> het geen *in vitro*-inhibisie van limfosiettransformasie veroorsaak nie. Verskeie kefalosporiene, naamlik kefradien, kefalotien, kefamandool en kefasolien, inhibeer limfosietfunksies. Rifampisien,<sup>20,21</sup> doksisisiklien,<sup>20,22</sup> minosiklien,<sup>23,24</sup> limesiklien, klindamisien,<sup>20,23</sup> klofasimien<sup>25</sup> en polimiksien D en E<sup>26</sup> gee inhibisie van *in vitro*-limfosiettransformasie. Van die antifungusmiddels gee amfoterisien B, klotrimasool en mikonasool<sup>27</sup> inhibisie van limfosiettransformasie, terwyl 5-fluorosiotosien<sup>20</sup> en ketokonasool<sup>20</sup> geen effek het nie.

## 4. Antiliggaamproduksie

Chlooramfenikol inhibeer antiliggaamproduksie, terwyl trimetoprim en sulfoonamiede geen duidelike invloed toon nie.

## 5. Komplementaktivering

Ampisillien, tetrasiklien, streptomisien en chlooramfenikol inhibeer die aktivering van komplement, beide *in vitro* en *in vivo*.

## ANTIMIKROBEMIDDELS MET IMMUNSTIMULERENDE EIENSKAPPE

Antimikrobemiddels wat die immuunstelsel versterk, doen dit deur of die bakteriële selwand sodanig te beskadig dat dit meer vatbaar vir fagositose word, of deur die selbeheerde immuunrespons direk te stimuleer.

Sekere antimikrobemiddels sal selfs teen subminimale inhibitoriese konsentrasies die bakteriële selwand of kapsel beskadig dat dit vatbaarder vir komplementbinding, opsonifikasie en fagositose word. Sulke effekte is vir karbenisillien,<sup>28</sup> nafsillien,<sup>29</sup> klindamisien,<sup>30</sup> linkomisien,<sup>30</sup> eritromisien<sup>31</sup> en penisillien,<sup>31</sup> aangetoon.

Antimikrobemiddels kan ook selbeheerde immuunresponse soos fagositose, chemotakse en limfosiettransformasie versterk. Dié middels kan ook antiliggaamproduksie stimuleer.

Eritromisien, penisillien, kefalotien, chlooramfenikol en tetrasiklien stimuleer die fagositiese funksies van menslike PMNL.

Chemotakse word *in vitro* deur eritromisien,<sup>19</sup> en dapsoon<sup>18</sup> gestimuleer, maar *in vivo*-stimulasie kon tot dusver slegs by dapsoon aangetoon word.

Inname van eritromisien,<sup>20</sup> dapsoon<sup>18</sup> en kefotaksiem,<sup>15</sup> lei tot 'n verhoogde mitogeen geïnduseerde transformasie van limfosiete. Daar is ook aangetoon dat amfoterisien B immuunstimulasie veroorsaak deur die inhibisie van T-onderdrukkende limfosiete,<sup>32</sup> asook deur die versterking van die aktiwiteit van makrofage.<sup>33</sup> Alhoewel die inname van ketokonasool deur gesonde persone geen effek op die fitoheemaglutinien geïnduseerde transformasie van limfosiete gehad het nie, het dit by pasiënte met uitgebreide fungussiekte tot 'n uitgesproke toename van die transformasie gelei.

Daar is ook aangetoon dat kefotaksiem asook moksalaktam (latamoksef) antiliggaamproduksie stimuleer,<sup>34</sup> Amfoterisien B versterk ook die antiliggaamrespons by muise.<sup>35</sup>

## INTERAKSIE VAN ANTIMIKROBEMIDDELS EN IMMUNONDERDRUKKENDE GENEESMIDDELS

Aangesien immuunonderdrukkende geneesmiddels die gasheer se immuunstelsel onderdruk, verminder hulle dus die doeltreffendheid van antimikrobiese chemoterapie.

Onder sekere kliniese omstandighede mag die gelyktydige toediening van 'n antimikrobemiddel en 'n immuunonderdrukkende geneesmiddel tot voordeel van die ontvanger strek. Die behandeling van sekere bakterieë kan byvoorbeeld lei tot hiperaktiwiteit van die gasheer se immuunstelsel teen mikrobiese antigene, met gevolglike hipersensitiwiteitsreaksies. So kan die chemoterapie van sepsis, veroorsaak deur Gramnegatiewe bakterieë<sup>36</sup> asook van lepromateuse leprose<sup>37</sup> tot die vrystelling van groot hoeveelhede endotoksien en ander antigene lei, wat die massiewe aktivering van komplement kan veroorsaak. Andersins kan immuunkomplekse met sirkulerende antiliggame gevorm word, met gevolglike hiperaktivering van fagositiese selle. By pasiënte met Gramnegatiewe bakteriële sepsis kan dit tot fatale endotoksiese skok lei, terwyl *erythema nodosum leprosum* by leprose kan ontstaan. Hierdie ernstige immunologiese hipersensitiwiteitsreaksies kan deur die gelyktydige toediening van kortokosteroïede voorkom word.

## INTERAKSIES VAN ANTIMIKROBEMIDDELS MET IMMUNSTIMULANTE

Aangesien sinergisme tussen antimikrobemiddels en die immuunstelsel by die behandeling van infeksies wenslik is, hou die gebruik van kombinasie van antimikrobe- en immuunstimulerende middels baie belofte in, veral by die behandeling van immuunonderdrukte pasiënte.

## ALGEMENE GEVOLGTREKKINGS

Sekere van die populêre antimikrobemiddels kan die sellulêre en/of humorale immuunfunksies van die gasheer belemmer en kan op hierdie wyse die antimikrobiëse aktiwiteit van die middel indirek inperk. Dit is onwaarskynlik dat hierdie effekte antimikrobiëse chemoterapie by immuunologiese normale persone wat antibiotika vir kort termyne ontvang, sal beïnvloed. Immuunonderdrukte persone, pasgeborenes en jong kinders kan baat vind by antimikrobemiddels wat nie die gasheer se immuunsisteem inhibeer nie. Immuunonderdrukking is wel een van die moontlike nuwe-effekte van antibiotika.

Toekomstige navorsing behoort daarop gerig te wees om antibiotika volgens hulle effekte op immuunfunksies te klassifiseer, asook om die waarde van kombinasies van antibiotika en immuunstimulante te ondersoek. Dergelike navorsing kan daartoe lei dat doeltreffender antimikrobiëse chemoterapie veral in die immuunonderdrukte gasheer en by chroniese infeksies toegepas word.

## VERWYSINGS

1. Finch, R. (1980). Immunomodulating effects of antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 6, 691-694.
2. Miller, T.E. & North, D.K. (1981) Clinical infections, antibiotics and immunosuppression: a puzzling relationship. *Am. J. Med.*, 71, 334-336.
3. Middleman, E.L., Watanabe, A., Kaizer, H., & Bodey, G.P. (1972). Antibiotic combinations for infections in neutropenic patients, *Cancer*, 30, 573-579.
4. Watson, G.W., Fuller, T.J., Elms, J., & Klube, R.M. (1978). Listeria cerebritis. Relapse of infection in renal transplant patients. *Arch. Intern. Med.*, 138, 83-87.
5. Chakrabarty, A.K., Saha, K., Sen, P., Sharma, K.K. & Agarwal, S.K. (1981). Effects of antibacterial agents on the complement system, *Immunopharmacology*, 3, 281-287.
6. Forsgen, A., & Schmeling, D. (1979). Effect of antibiotics on chemotaxis of human leukocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11, 580-584.
7. Belshein, J., Gnarpe, H., & Persson, S. (1979). Tetracyclines and host defence mechanisms: interference with leukocyte chemotaxis. *Scand J Infect Dis.*, 11, 141-145.
8. Forsgren, A., Banck, G., Beckman, H., & Bellahsene, A. (1980) Antibiotic host defence interaction *in vitro* and *in vivo*, *Scand J Infect Dis.*, 24 (suppl), 195-203.
9. Martin, R.R., Warr, G.A., Couch, R.B., Yeager, H., & Knight, V. (1974). Effects of tetracycline on leukotaxis, *J. Infect. Dis.*, 129, 110-116.
10. Campbell, P.B. (1979). Defective leukotaxis in monocytes from patients with pulmonary tuberculosis, *J. Infect. Dis.*, 139, 409-417.
11. Björkstén, B., Ray, C., & Quie, P.G. (1976). Inhibition of human neutrophil chemotaxis and chemiluminescence by amphotericin B, *Infect. Immun.*, 14, 315-317.
12. Bandmann, U., Norberg, B., & Simmingsköld, G. (1975). Griseofulvin inhibition of polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in Boyden Chambers, *Scand. J. Hematol.*, 15, 81-87.
13. Anderson, R., Grabow, G., Oosthuizen, R., Theron, A., & Van Rensburg, A.J. (1980). Effects of sulfamethoxazole and trimethoprim on human neutrophil and lymphocyte functions: *in vivo* effects of co-trimoxazole, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17, 322-326.
14. Welch, W.D., Davis, D., & Thrupp, L.D. (1981) Effect of antimicrobial agents on human polymorphonuclear leukocyte microbicidal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 20, 15-20.
15. van Rensburg, C.E.J., Anderson, R., Eftychis, H.A., & Jooné, G. (1983). The effects of cefotaxime on neutrophil and lymphocyte functions, *S. Afr. Med. J.* 64, 346-348.
16. Ferrari, F.A., Pagani, A., Marconi, M., Stefanoni, R., & Scardi, A.G. (1980). Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17, 87-88.
17. Lehrer, R.J. (1973). Effects of colchicine and chloramphenicol on the oxidative metabolism and phagocytic activity of human neutrophils, *J. infect. Dis.*, 127, 40-48.
18. Anderson, R., Gatner, E.M.S., van Rensburg, C.E.J., Grabow, G., Imkamp, F.M.J.H., Kok, S.K., & van Rensburg, A.J. (1981), *In vitro* and *in vivo* effects of dapson on neutrophil and lymphocyte functions in normal individuals and patients with lepromatous leprosy, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 19, 495-503.
19. van Rensburg, C.E.J., Anderson, R., Jooné, G., Van der Merwe, M., & van Rensburg, A.J., (1982). Effects of erythromycin on cellular and humoral immune functions *in vitro* and *in vivo*, *J. Antimicrob. Chemother.* 8, 467-474.
20. Banck, G., & Forsgen, A. (1979). Antibiotics and suppression of lymphocyte function *in vitro*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16, 554-560.
21. Ruben, F.L., Winkelstein, A., & Fotiadis, I.G. (1974) Immunological responsiveness of tuberculosis patients receiving rifampin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5, 383-387.
22. Thong, Y.H., & Ferrante, A. (1979). Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues, *Clin. Exp. Immunol.* 35, 443-446.
23. Munster, A.M., Loadholdt, C.B., Leary, A.G., and Barnes, M.A., The effect of antibiotics on cell-mediated immunity, *Surgery*, 81, 692-695.
24. Forsgen, A., and Banck, G. (1978) Influence of antibiotics on lymphocyte function *in vitro*, *Infection*, 6 (suppl), 891-897.
25. van Rensburg, C.E.J., Gatner, E.M.S. Imkamp, F.M.J.H., & Anderson, R. (1982). Effects of clofazimine alone or combined with dapson on neutrophil and lymphocyte functions in normal individuals and patients with lepromatous leprosy, *Antimicrob. Agents Chemother.* 21, 693-697.
26. Ferrante, A., Rowan-Kelly, B., & Thong, Y.H., (1982). Inhibition of mitogen-induced lymphocyte responsiveness by polymixin antibiotics, *Int. J. Allergy Appl. Immunol.*, 69, 279-281.
27. Thong, Y.H., & Rowan-Kelly, B. (1978). Inhibitory effect of miconazole on mitogen-induced lymphocyte proliferative responses, *Brit. Med. J.*, 1.p. 149.
28. Nishida, M., Mine, Y., Nonoyama, S., & Yokota, Y. (1976). Effect of antibiotics on the phagocytosis and killing of *Pseudomonas aeruginosa* by rabbit polymorphonuclear leukocytes, *Chemotherapy*, 22, 203-210.
29. Friedman, H., & Warren, G.H. (1974). Enhanced susceptibility of penicillin resistant staphylococci to phagocytosis after *in vitro* incubation with low doses of nafcillin (38177), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 146, 707-711.
30. Gemmel, C.G. & Abdul-Amir, M.K. (1980). Antibiotic-induced change in streptococci with respect to their interaction with human polymorphonuclear leukocytes, In *Current Chemotherapy and Infectious Disease*, Nelson, J.D., & Grassi, C. eds. (American Society for Microbiology, Washington DV) p.810
31. Gemmel, C.G., Peterson, P.K., Schmeling, D., & Quie, P.G. (1982). studies on the potentiation of phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* by treatment with various antibiotics, *Drugs Exptl. Clin. Res.*, VIII, 235-240.
32. Shirley, S.F., & Little, J.R. (1979). Immunopotentiating effects of amphotericin B I. Enhanced contact sensitivity in mice, *J. Immunol.*, 123, 2878-2882.
33. Little, J.R., Medoff, G., Shirley, S.F., & Shine, T.E. (1980). Novel immunopharmacologic uses for amphotericin B. *Int. J., Immunopharmac.* 2, p. 202.
34. Gillisen, G. (1982). Non-specific influence of antibiotics on the course of infectious processes, *Infection*, 10, 128-130.
35. Blanke, T.J., Little, J.R., Shirley, S.F., & Lynch, R.G. (1977) Augmentation of murine immune responses by amphotericin B, *Cell Immunol.*, 33, 180-190.
36. Greisman, S.E., Du Buy, J.B. & Woodward, C.L. (1979). Experimental Gram-negative bacterial sepsis: prevention of mortality not preventable by antibiotics alone, *Infect. Immun.* 25, 538-557.
37. Anderson, R. (1983). Immunopharmacology of antileprosy agents, *Leprosy Rev.* 54, 139-144.