

## Penicilline bij periapicale aandoeningen

door Dr. H. Egyedi

Alvorens tot beschrijving van eigen ervaringen over te gaan lijkt het mij wenselijk eerst de pharmacologie van de penicilline in het algemeen te beschrijven. Ik wil daarbij vermijden in herhaling te vallen van artikelen, welke reeds in dit tijdschrift werden gepubliceerd: een zeer uitvoerige en overzichtelijke beschouwing van prof. Julius over de geschiedenis van de penicilline, de biologische werking daarvan en de plaats welke de anti-biotica in de reeks van chemo-therapeutica innemen (October-nummer 1946). Verder een artikel van J. Carvalho over de wijze van bereiding en werking van penicilline-zalf en tabletten in gevallen van gingivitis (Maart-nummer 1947).

De drie belangrijkste eigenschappen van de penicilline, welke dit praeparaat stelt boven sulfa-praeparaten en andere chemo-therapeutica, zijn:

1e. Penicilline is niet toxisch (afgezien van zeldzame gevallen van lichte of middelzware dermatitis en urticaria en de z.g. Herxheimerse reactie in lues-gevallen);

2e. Penicilline oefent zijn nog niet verklaarde remmende werking op bacteriën ook bij aanwezigheid van pus, bloed of weefsel ten volle uit, zonder verandering te ondergaan;

3e. Penicilline is gemakkelijk oplosbaar in weefselvocht en resorbeert vlug in het lichaam.

Punten 2e en 3e verklaren het feit, dat enkele uren na het intraveneus of intramusculair inspuiten van penicilline, het grootste deel van het ingespoten materiaal weer in de urine verschijnt.

In het begin, toen penicilline een nog kostbaarder materiaal was dan tegenwoordig, heeft men van deze omstandigheid gebruik gemaakt om de penicilline weer te extraheren uit de urine der met penicilline behandelde patiënten. De kroniek vermeldt niet of er zich processen voordeden tussen patiënt en behandelende geneesheer over het eigendomsrecht van de op deze wijze teruggewonnen penicilline. Wel vond ik het volgend historisch verhaal aangetekend: De eerste onderzoekers in Oxford gebruikten bij gebrek aan iets beters voedingsvloei-stof in ondersteken voor het cultiveren van penicillium. De eerste patiënt uit wiens urine penicilline in zuiverder vorm werd herwonnen, was een lid

van het Oxfordse politie-corps. Deze omstandigheid gaf de professor aanleiding tot de volgende opmerking: „My fellows, you should learn about this penicillin, a remarkable substance: It is grown in bed pans and purified by passage through the Oxford Police Force”.

Bij andere desinfectie-middelen komen dergelijke problemen niet voor, daar er geen middelen bestaan van sterke therapeutische werking, die het lichaam kwantitatief bijna onveranderd verlaten.

Ik herinner mij nog uit mijn studententijd, dat we toen bij sepsis na bevalling sublimaatopl. intraven. inspotten in de hoop enige desinfecterende werking te kunnen uitoefenen op de in hoofdzaak in het bloed circulerende strepto- en staphylococcen. Toch wist men heel goed, dat kwikzouten direct na inspuiting in aanraking komen met eiwitten, die zij in kwikalbuminaten omzetten. Deze laatste verdwenen na korte tijd uit de circulatie, in lever, nier, dikke darm en andere organen. Verder was ook bekend, dat deze kwikalbuminaten zeer selectief in het lichaam worden verdeeld. In bepaalde organen veel, in andere niets of weinig. Er bestond dan ook een diepe kloof tussen berekende resultaten in de reageerbuis en het therapeutisch effect.

Geheel anders is het verloop bij de penicilline. Van verschijnselen van penicilline-resistentie, overigens een zeer omstreken gebied, afgezien, heeft men na inspuiting de indruk, niet met een biologische reactie maar met een berekenbare chemische reactie te doen te hebben, m.a.w. de resultaten in vivo en in vitro verlopen over het algemeen — enkele uitzonderingen daargelaten — vrijwel parallel. Brengt men gonococcen in een reageerbuis in aanraking met penicilline, dan vertonen deze tot in de verdunning 1 : 2.000.000 na korte tijd degeneratieverschijnselen (slechte kleurbaarheid, vergrote en onregelmatige vormen). Ik heb de gelegenheid gehad gonorrhoe-preparaten te zien voor en 2 uren na intramusc. inspuitingen met penicilline uit de urethra genomen. De gonococcen vertoonden na twee uren dezelfde morphologische veranderingen als deze in vitro. Overigens wijst dit verschijnsel er op, dat in de penicilline-werking naast anti-biotische werking ook een bactericide moet worden aangenomen.

Berichten, van vele zijden verschenen, over opvallend goede resultaten met penicilline verkregen ook bij uitsluitend locale applicatie, hoofdzakelijk in lichaamsholten, in gewrichten, bij sinusitis, bij otitis media, intrapleuraal en ook bij operatie na mastoiditis, brachten mij er toe penicilline in pulpa-kamer en wortelkanaal te gebruiken.

Nu bestaat er in het lichaam geen orgaan of weefsel, dat zich beter leent voor diepe en duurzame inwerking van desinfectantia dan pulpa-kamer en wortelkanaal. Er moge in dit verband herinnerd worden aan het gebruik van carbol of formalin-preparaten, welke nergens anders in het lichaam kunnen worden aangewend.

Ik wil er hier meteen op wijzen, dat voor desinfectie van het wortelkanaal met vertakkingen en anastomosen en voor de desinfectie van de met detritus en bacteriën volgepropte dentinkanaaltjes de bekende desinfectantia vermoedelijk efficiënter zijn dan de penicilline en wel om

twee redenen: a. De penicilline is niet werkzaam tegen een reeks bacteriën b.v. bacterium coli, terwijl de desinfectantia bij voldoende lange inwerking alle bacteriën en ook de sporen doden; b. Van een aantal bacteriën b.v. bacterium coli, is het bekend dat zij stoffen produceren, welke de penicilline ontleden.

Er valt dus aan te nemen, dat een afwisselend gebruik van tricresol-formalin, chloorphenolkamfer, Na-hypochloriet (antiformin) efficiënter zijn tegen een conglomeraat van bacteriën in het wortelkanaal, dan penicilline.

Penicilline komt dan ook eerst in aanmerking, wanneer de eerstgenoemde desinfectantia reeds een schone toestand hebben geschapen, zich manifesterend in de afwezigheid van de bekende reuk der geïnfecteerde wortelkanalen. De oude goede desinfectantia, die alle cellen, dus ook de bacteriën ruwweg vernietigen zijn voor dit doel beter te gebruiken.

Anders wordt de situatie, wanneer het er op aankomt een selectieve werking te verkrijgen n.l. wanneer de bacteriën zich in of tussen weefsel en cellen bevinden. In granulomen, kleine cysten of in fistels, buiten de wortelpunten dus. Hier ligt het domein der penicilline.

In een jaar tijds heb ik 12 gevallen van periapicale veranderingen met penicilline behandeld, als laatste phase der behandeling bij granulomen en kleine cysten. Ik kreeg stellig de indruk — ook in gevallen waar de gewone desinfectie-middelen faalden — dat 2 of 3 keer appliceren van enkele korrels natrium penicilline in het wortelkanaal tot genezing heeft geleid.

In 5 van de 7 gevallen (3 molaren en 2 prae-molaren) zijn fistels gesloten binnen enkele dagen na toepassing van penicilline, in 3 van de 5 gevallen van gesloten granulomen hield direct na applicatie de aanwezige secretie op.

In een geval ( $M_2$  boven) van geïnfecteerde cyste van ongeveer 1 centimeter middellijn is na 5 maanden, ook met Röntgencontrôle, duidelijke tekenen van genezing verkregen. Van een geval volgt hieronder een uitvoerig relaas:

Patiënt H., leeftijd ongeveer 45 jaar, kwam met een kaakabsces zo groot als een vuist op het l. ond. molareng gebied, bij mij in behandeling. Daags te voren had hij een collega geconsulteerd, die het hield voor een absces uitgaande van de verstandskies. Des avonds hoge koorts gekregen met koude rilling.

Ik heb het absces geopend. Na incisie moest met een stomp instrument langs de mandibula geprepareerd worden om tot het absces te komen. De koorts verdween na twee dagen, toch bleef er een flinke harde zwelling bestaan, welke ook na een week nog aanhield. Opvallend was de sterke ook verticale beweeglijkheid van de tweede molaar. Beweging van de kies of aankloppen waren nauwelijks pijnlijk. Bij Röntgen-opname bleek tot mijn verrassing een oude zenuwbehandeling met lege kanalen en gevulde pulpakamer aanwezig. Geen spoor van een granuloom of cyste of van enige verbreding van de periodon-

tale spleet. Bij opening van de grote amalg. vulling en van de de pulpakamer vullende cementlaag kwam uit het distale kanaal onder hoge druk een stroom van lichtroze gekleurd sereus vocht te voorschijn. Geen spoor van reuk.

Tot blijdschap van de patiënt en van mijzelf, ben ik niet tot extractie van de in hoge mate losse kies overgegaan, daar ik langzamerhand na overweging van de symptomen en na Röntgenfoto's het vermoeden kreeg, niet met een banaal periostaal absces te doen te hebben, doch met een beginnende osteomyelitis. Acht dagen na de incisie plaatste ik enkele korrels penicilline in de pulpakamer en sloot deze met Fletcher af. De dag daarna herhaalde ik deze handeling. De tevoren vrijwel stationnaire toestand veranderde met één slag. Twee dagen later kwam de secretie praktisch tot stilstand. Zwelling en beweeglijkheid van de kies verminderden ziender ogen. Na nog drie keer points met penicilline en een weinig chloor-phenol-kamfer geplaatst te hebben en bij wijze van voorzorgsmaatregel tegen een ev. reïnfectie van de dentinkanaaltjes uitgaande, een keer tricresolformalin, werd de kies met Walkhoff's jodoformpasta gevuld. Kies en kaak zijn sedert 9 maanden volkomen ongevoelig. De kies wordt binnenkort van een kroon voorzien. Na afwegen van alle symptomen neig ik tot de conclusie, dat wij hier te maken hadden met een geval van acute osteomyelitis, uitgaande van  $M_2$  inf. sin.

Nu de mislukkingen, vier van de twaalf gevallen:

1. Een cyste zo groot als een kleine noot. Herhaalde pogingen om de fistel tot sluiting te brengen mislukten, ofschoon de voorwaarden ideaal waren. Een recht goed doorgankelijk breed wortelkanaal van  $I_1$  inf.

2. Patiënt behoort tot de aangename soort, die bij sterker openen van de mond al braakneigingen vertonen. Binnenbrengen van Hedströmnaald en paperpoint alleen in het palatinale kanaal boven  $M_1$  mogelijk. Zes keer plaatsen van penicilline in de pulpakamer brengt de fistel niet tot sluiten. Penicilline dringt blijkbaar door een lange streng gemummificeerde pulpa en detritus ook niet door.

Geval 3 en 4 betreffen molaren met kromme wortels en niet passeerbare kanalen.

#### Conclusie:

Voor gebruik van penicilline moeten de kanalen eerst zover mogelijk, tot aan de apex, breed geopend worden met behulp van de onvolprezen Hedströmnaalden plus antiformin of liever 10—20 % NaOH of KOH.

Hier volgen enige technische aanwijzingen:

Van penicilline, een licht zuur, dat gemakkelijk zouten vormt, zijn een aantal zouten beproefd. Er zijn er uiteindelijk in de pharmaceutische grootindustrie twee bruikbaar gevonden n.l. de Na en Ca zouten.

Voor locale doeleinden wordt over het algemeen het meer stabiele, niet hygroscopische Ca zout aanbevolen. Toch leek mij het zeer hygro-

scopische en kleverige Na-zout voor ons doel uitstekend geschikt, daar dit zeer gemakkelijk met een in de handel verkrijgbaar oogje in pulpa en wortelkanaal te brengen is en door de geringste vochtresten meteen in de wortelkanalen doordringt.

De hierboven vermelde gevallen betreffen alle toepassing van Na penicilline. Deze is in steriele flessen in de handel verkrijgbaar. De Na penicilline bevindt zich op de bodem, is bruin van kleur en ziet er uit als bruine suiker. De schijnbaar amorphe massa bestaat uit kristallen. Voor injecties in de bilspieren wordt de geïodeerde gummi-afsluiting met een spuit doorgestoken en een hoeveelheid phys. keukenzoutoplossing ingespoten. Van de oplossing wordt dan om de drie uren een deel b.v. een zesde van de 200.000 eenheden per keer intramusculair ingespoten.

Voor ons doel neem ik iedere keer enkele korrels, sluit de fles onmiddellijk weer af en bewaar deze in een ijskast. Bij kamertemperatuur wordt de penicilline reeds na enkele weken minder werkzaam.

De laatste drie maanden gebruik ik bij gebrek aan een ijskast een nieuw praeparaat, Na penicilline, dat bestand is tegen hitte. Het heeft de vorm van een wit poeder en is niet hygroscopisch. Het poeder moet eerst bevochtigd worden met water of chloor-phenolkamfer, alvorens in de pulpakamer te worden ingebracht. De penicilline tampons verwissel ik om de 3 tot 6 dagen.

Voor de applicatie van penicilline is het nodig zorg te dragen dat er geen oxyderende middelen in het wortelkanaal blijven zitten, daar deze penicilline ontleden. Geen  $H_2O_2$  dus, geen jodium, geen hypochloriet, antiformin of neoantiformin. Ook zware metalen ontleden penicilline. Bij gebruik van antiformin is het raadzaam om eerst voor twee maal 1 dag paperpoints met chlorphenolkamfer in de wortelkanalen te plaatsen. Reducerende of neutrale middelen, zoals tricresolformalin of formalin zijn zonder invloed op penicilline. Bij de wortelvulling met Walkhoffse pasta meng ik deze met een kleine hoeveelheid penicilline.

## SAMENVATTING

Schrijver kreeg bij behandeling van 12 gevallen de stellige indruk dat penicilline geplaatst in pulpa en wortelkanaal — na voorafgaande desinfectie met tricresol formalin en andere middelen — bij periapicale aandoeningen een welkome, zelfs een zeer welkome aanvulling van ons medicijnenarsenaal betekent. Het middel is ook bij molaren goed te gebruiken. Gezien de zeer sterke inwerking der penicilline juist op bacteriën, welke bij de infecties op ons terrein voorkomen — in de eerste plaats op strepto- en staphylococcen, ook op anaerobe vormen — viel ook niet anders te verwachten.

## RÉSUMÉ

Après le traitement de douze cas l'auteur a l'impression certaine que la pénicilline introduite dans la pulpe et le canal dentaire-après désinfection préalable au tricésol formoline et autres moyens — constitue dans des affections périapicales une profitable, voire une très profitable addition à notre arsenal médicamenteux.

Ce moyen peut aussi fort bien être utilisé pour des molaires. Vu l'action très

énergique de la pénicilline spécialement vis-à-vis des micro-organismes qui interviennent dans les infections dans notre domaine- en premier lieu envers les strepto- et staphylocoques, également envers les formes anaérobies — l'on ne pouvait pas s'attendre à autre résultat.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der Behandlung von zwölf Fällen hat der Verfasser den bestimmten Eindruck erhalten, dass Penizillin, eingebracht in Pulpa und Wurzelkanal — nach vorhergehender Desinfektion mit Trikresolformalin und anderen Mitteln — in periapikalen Erkrankungen eine willkommene, sogar eine hochwillkommene Ergänzung für unseren Arzneivorrat bedeutet.

Auch für Molaren kann man dieses Mittel sehr gut anwenden.

Mit Rücksicht auf die sehr starke Einwirkung der Penizillin, gerade jenen Bakterien gegenüber, die bei Infektionen in unserem Wirkungskreis vorkommen, — in erster Linie den Strepto- und Staphylococci, ebenfalls anaeroben Formen gegenüber — entsprach dies völlig den Erwartungen.

## SUMMARY

In the treatment of twelve cases the author got the positive impression that penicillin when introduced into pulp and root canal — after preceding disinfection by tricresol-formalin and other disinfectants — makes an acceptable, even a very acceptable addition to our stock of medicine when dealing with periapical affections.

It may be used satisfactorily in molars, too.

In view of the very strong effect of penicillin especially on such bacteria as occur in infections in our field — in the first place on strepto- and staphylococci, but also on the anaerobic forms — these results came up to the expectations.