

Over Penicilline in de Tandheelkunde ¹⁾

door Dr. H. Egyedi, tandarts

In de geschiedenis van geneesmiddelen en geneesmethoden ontmoet men dikwijls het verschijnsel van climax en anti-climax. Zo b.v. in de geschiedenis van het Salvarsan. Eerst komen de enthousiasten aan het woord, daarna treedt de reactie van de critici op waarbij soms, als in het geval van Salvarsan, het doel wordt voorbij geschoten. Uiteindelijk, na de choc des opinions, komt dan een objectieve waardering, gepaard met een verbetering der oorspronkelijk aanbevolen techniek.

De geschiedenis van de penicilline is nog te kort om nu reeds van het derde stadium te kunnen spreken. Zeker is dit het geval voor wat betreft de toepassing van dit middel in de tandheelkunde.

Mijn eigen ervaringen met penicilline zijn nog niet voldoende om een stevig gefundeerde mening te kunnen wettigen, het aantal gevallen is daarvoor nog te gering en de tijd van waarneming te kort. Ik zal mij dus moeten bepalen tot het weergeven van indrukken, waarbij ik er mij ter dege van bewust ben, dat een deugdelijke experimentele ondergrond voor enkele principiële kwesties nog ontbreekt. Ik hoop evenwel in de komende maanden proefondervindelijk enkele duistere punten te kunnen ophelderen.

Ik wil algemeenheden over penicilline buiten beschouwing laten, maar alvorens tot mijn eigenlijke thema over te gaan, acht ik het toch nodig, enkele, voor een goed begrip noodzakelijke feiten even naar voren te brengen. Zo b.v. de belangrijke verschillen in vergelijking met de bekende desinfectantia, zoals carbol of sublimaat. Zonder kennis van deze daarvan principiële afwijkende eigenschappen is geen doelbewust werken met penicilline mogelijk. Deze verschillen zijn: 1e. bloed, pus of lymfhe oefent geen invloed uit op de werkzaamheid van penicilline; deze vochten hebben eenvoudig de functie van oplosmiddel voor penicilline; 2e. penicilline is niet cyto-toxisch en gaat generlei verbindingen aan met weefsel; 3e. neemt men 1 gram sublimaat op 1 liter water, dan worden, globaal uitgedrukt, de daarmee in aanraking komende bacteriën na een bepaald aantal minuten gedood. Neemt men 1 gram sublimaat op 20 liter water en brengt men de bacteriën enkele uren met deze oplossing in aanraking, dan worden de bacteriën niet gedood, maar zij verliezen, op een voedingsbodem overgebracht, het vermogen om koloniën te vormen (remmende werking van de verdunde sublimaat-oplossing). Bij penicilline bestaat in hoofdzaak alleen dit remmende stadium, zij het dan ook, dat de betreffende werking reeds optreedt bij een tientallen malen meer verdunde oplossing dan van sublimaat of carbol. Ook het mechanisme van de remming is principiële verschillend van dat bij de eerstgenoemde middelen. Het gaat niet om

¹⁾ Voordracht gehouden op 30 Mei 1948 in het Pharmacologisch Instituut van de Universiteit te Utrecht voor de Vereniging van Mondartsen.

een chemische, maar om een biologische inwerking van penicilline op de bacterie, terwijl de bactericide werking vermoedelijk alleen op de zich in deling bevindende vormen wordt uitgeoefend. Dit betekent tevens, dat voor de inwerking op bacteriën duurzame aanraking met het penicilline nodig is; dat de werking ook van een geconcentreerde penicilline-oplossing vele uren, vaak dagen moet duren, alvorens genezing volgt. Het is dus volkomen doelloos penicilline te gebruiken in een wortelkanaal en dit niet af te sluiten, daar anders in zeer korte tijd het middel wordt uitgeloozd. Ik moet hierop de bijzondere aandacht vestigen, daar in de practijk van mij bekende collega's dikwijls bleek dat zij op dit punt gezondigd hadden. B.v. in gevallen van pulpitis ac. tot. met beginnende periodontitis gaf een van hen de voorkeur aan een zeer verdunde penicilline-oplossing, waarbij het wortelkanaal niet werd afgesloten. Hij deed dat ouder gewoonte, daar het vroeger met chloorphenol-kamfer gebruikelijk was, de eerste keer het kanaal niet te sluiten ten einde het secreet gelegenheid te geven af te vloeien. Met het hiervoor gezegde is niet het feit in tegenspraak, dat b.v. penicilline-tabletten gebruikt worden voor gingivitis ulcerosa of de applicatie van penicilline-kegels na moeilijke extracties. In deze gevallen gaat het immers om een oppervlakte-desinfectie, waarbij de penicilline-spiegel, die minimaal voor remming nodig is, in het speeksel gehandhaafd kan worden ondanks de voortdurende verdunning.

Als eerste onderwerp wil ik nu behandelen penicilline bij periapicale aandoeningen. Onder periapicale aandoeningen worden in de volgende uiteenzettingen verstaan: granulomen, kleine cysten, kleine chronische etterhaarden met of zonder fistelvorming, in de meeste gevallen uitgaande van een geïnfecteerd wortelkanaal.

Mijn methode van behandeling van periapicale aandoeningen vond ik tot nog toe in de vakliteratuur nergens beschreven. Wel ontmoette ik een zestal publicaties over experimenten met penicilline, welke proeven met het oog op de samenstelling van de bacteriënflora van het wortelkanaal tot gedeeltelijke of algehele mislukking moesten leiden. Als typerend kan gelden een beschouwing in het *Journal of Dental Research* (gerefereerd in het April-nummer van het T. v. T.). De auteurs zijn pessimistisch gestemd ten opzichte van penicilline, op grond van vergelijkende onderzoeken inzake desinfecties van het wortelkanaal. Chloorphenol-kamfer bleek volgens deze onderzoeken dubbel zo werkzaam te zijn als penicilline. Het duidt op een eigenaardig gebrek aan onderscheidingsvermogen bij de auteurs, om wortelkanaal-desinfectie te vergelijken met ontsmetting van het periapicale weefsel met zijn geselecteerde bacteriënflora.

Van het begin af, sedert ik mij met de penicilline-litteratuur en met plannen voor behandeling met penicilline bezighoud, heb ik mij ge-realiseerd, dat het onwaarschijnlijk geacht moet worden om in het conglomeraat van bacteriën, zoals het wortelkanaal dat vertoont, met penicilline alleen gunstige resultaten te verkrijgen. Twee omstandigheden spelen daarbij een rol. Ten eerste zijn in het wortelkanaal

bacteriën aanwezig, die penicilline ontleden, bacterium coli b.v. Ten tweede moet rekening worden gehouden met de werking van onbekende biologische en chemische factoren in het wortelkanaal (b.v. de zuurgraad), welke de penicilline-werking ongunstig kunnen beïnvloeden. Het valt aan te nemen, dat het levende weefsel i.c. van een granuloom een selecterende werking op de grotendeels saprophytische inhoud, afkomstig van het kanaal, uitoefent, zodat er dus in hoofdzaak de pathogene bacteriën overblijven. Bij onderzoeken te Wenen bleek, dat meer dan 90 procent van de periostale abscessen uitgaande van geïnfecteerde wortelkanalen en granulomen veroorzaakt werden door de bekende (voor penicilline gevoelige) etterverwekkers en voor ongeveer 3 procent door actinomyces.

Op sterilisatie van het wortelkanaal en verdwijning van de reuk valt bij uitsluitend gebruik van penicilline niet te rekenen. Het een zowel als het ander kan gemakkelijk bereikt worden door van te voren of tegelijk met de toepassing van penicilline gebruik te maken van chloorphenol-kamfer en daarna van tricresol-formaline.

Het lijkt mij ook niet logisch penicilline te gebruiken voor de pulpabehandeling, zoals ik dat in een tweetal artikelen las. Penicilline dringt niet door in een langere zenuwstreng daar het in tegenstelling tot arseen of paraform generlei verbinding met het weefsel aangaat. Ook detritus in het wortelkanaal kan een dieper doordringen van penicilline beletten. Sedert mijn eerste mededeling in het T. v. T., waarin ik verslag uitbracht over twaalf gevallen, die als voorlopige mededeling moeten worden beschouwd, heb ik tientallen gevallen behandeld. Mijn indrukken kan ik als volgt samenvatten: ten eerste: fistels, ook langere fistelgangen, sluiten veel vlugger dan bij de vroegere methoden; ten tweede: in geen der behandelde gevallen is in de sindsdien verlopen twee jaren recidive voorgekomen, zulks in tegenstelling met andere middelen, waarna ik bij molaren en ook bij praemolaren dikwijls recidief zag optreden.

De Röntgen-foto's zijn niet beslissend, daar het schaduwbeeld ten eerste beïnvloed wordt door de voorafgegane behandeling met middelen welke ook vroeger tot Röntgen-negativiteit leidden; ten tweede omdat de mogelijkheid bestaat, dat de pathogene bacteriën wel gedood worden, maar dat het jonge littekenweefsel, waaruit het granuloom bestaat slechts langzaam verdwijnt en ossificeert. Bij het gebruik van penicilline ontbreekt immers de weefselnecrotiserende werking van carbol of formaline, welke tot spoedige calcificatie en verandering in beenweefsel leidt.

Slechts één geval heb ik ontmoet, waar het bij een behandeling welke twee maanden duurde niet gelukte een fistel, uitgaande van een kleine cyste, tot sluiting te brengen ofschoon een zeer brede toegangsweg voor inwerking van penicilline aanwezig was. Ik heb bij de patiënte alle middelen beproefd, ook penicilline plus streptomycine points, zonder enig succes. Het was een I₂ sup. Tot mijn spijt kon ik niet bepalen, welke soort penicilline- en streptomycine-resistente stammen hier aan-

wezig waren. Er waren enkele schijnbare mislukkingen, welke bij voortgezette behandeling tot succes leidden. Een geval b.v. waar een lichte zwelling en secretie een week of zes aanhield, bleek plotseling te genezen, nadat een sequester ter grootte van een rijstkorrel, was uitgestoten.

Het indicatie-gebied voor penicilline heb ik sedert het verschijnen van mijn laatste mededeling nog kunnen uitbreiden. Een tiental gevallen van pulpitis acuta totalis met beginnende periodontitis werden behandeld. De helft betrof het afsterven van de pulpa onder silicaatvullingen. De helft molaren en praemolaren. Na het verwijderen van de necrotische pulpa heb ik penicilline-kristallen en paperpoints, gedrenkt in een weinig chloorphenol-kamfer tot de apex opgeschoven. In ieder geval moet het kanaal met fletcher afgesloten worden, daar penicilline in een open kanaal volkomen onwerkzaam is.

De reactie was in circa de helft van de gevallen het verdwijnen van de periodontische pijnen binnen 24 uur. In de andere helft lichte zwelling zonder ettervorming, binnen enkele dagen genezing zonder incisie. Alleen bij een molaar kwam het tot een periostaal absces. Het verwijderen van de necrotische zenuwen geschiedde om uitwendige redenen oppervlakkig. De penicilline kon zodoende de in het weefsel aanwezig bacteriën niet voldoende bereiken. Deze uitkomsten zijn natuurlijk alleen van waarde in vergelijking met resultaten die vroeger verkregen werden zonder penicilline.

Granulomen verdwijnen röntgenologisch ook zonder penicilline bij voldoende voortgezette behandeling; fistels zijn ook wel zonder het gebruik van penicilline dicht gegaan. Het verschil is dus maar relatief. Mijn pogingen om grotere groepen vergelijkend te behandelen zijn tot dusverre niet geslaagd. Toch geven enkele ervaringen ook zonder vergelijking op den duur enig inzicht in de waarde van therapeutische methoden. Zuiverder lijkt mij de beoordeling te zijn van de waarde van penicilline in de tweede groep van gevallen. Waar ik er vroeger aan gewend was, dat een belangrijk percentage van pulpitis ac. tot. of gangreen met periodontale irritatie na de eerste reiniging en tamponade (open) met b.v. chloorphenol-kamfer na verloop van 24 uur met een flink periostaal absces terugkwam, kon ik in twee zeer septische gevallen een stuiten van de infectie constateren in verloop van twee etmalen. Een interessant en voor de beoordeling van de werking van penicilline leerzaam geval zij hier in het kort vermeld.

Een patiënt, scherp en geïnteresseerd waarnemer van zijn symptomen (hoogleraar) heeft zowel in onder- als in de bovenkaak een flinke fistel. De kanalen volkomen ontoegankelijk vanwege cementvullingen en krom verloop. Applicatie van penicilline in de pulpa-kamer gaf hoegenaamd geen succes. Hij kon enige keren per dag de ontstane blaartjes uitdrukken. Tijdens de behandeling onderging de patient een operatie. In aansluiting daarop moest hij wegens een lichte pneumonie een intramusculaire penicillinekuur doormaken. Tijdens de kuur zijn in de loop van vier dagen de puistjes spoorloos verdwenen, maar na die

tijd weer teruggekeerd. De in het weefsel aanwezige bacteriën zijn gedood, maar de voor penicilline ontoegankelijke wortelspits zorgde voor het optreden van recidief.

Over het gebruik van penicilline-tabletten en chewing gums bij gingivitis ulcerosa wil ik kort zijn. Men is het er over eens, dat het grootste deel van de gevallen binnen enkele dagen, meestal na 48 uur, geneest. Bij de tientallen ontstekingen, welke ik behandelde, was slechts één mislukking. Het betrof een geval waarbij de gingiva met etsende middelen o.m. met chroomzuur, was behandeld voor ik de patiënt zag. Het etsen had tot het ontstaan van hypertrophieën geleid naast de typische zweren. Deze laatste genazen en de bloeding verdween na twee dagen penicilline, de hypertrophieën zijn echter gebleven. Buitenlandse berichten spreken van enkele gevallen van recidive, welke de tweede keer dan meestal met succes zijn behandeld. Een recidief heb ik tot nog toe niet gezien, terwijl de hiervoor bedoelde ervaringen honderdtallen gevallen betreffen. Natuurlijk wordt de statistiek ongunstig, wanneer de diagnose foutief is gesteld en wanneer men besmettelijke gevallen van stomatitis met penicilline wil behandelen, zoals ik dat bij collega's heb ondervonden. De in kazernes en kampen voorkomende stomatitis — de Franse litteratuur beschrijft uitgebreide epidemieën in het koloniale leger — is vermoedelijk een virus-stomatitis, die niet vatbaar is voor penicilline-behandeling.

Osteomyelitis. Een klassiek geval is het volgende.

Patiënte B. verscheen tien dagen nadat een moeilijke extractie van M_1 inf. door een collega met goede reputatie was verricht. Ze heeft van de eerste dag af zeer hevige pijnen gehad en gebruikte dag en nacht analgetica. Nadat de collega haar behalve troost en mondspoeling niets meer kon bieden, kwam zij bij mij. Daags te voren koorts tot 39 graden. De extractie-wond stond nog wijd open. Sterke foetor. Typische dry socket. Beide naburige kiezen, in hoofdzaak de M_2 , los en een beetje pijnlijk. Zwelling van de omgeving, blijkbaar zonder suppuratie. De Röntgenfoto was volkomen negatief. Ik deed 24 uur nog een poging om door opschuiving van een sulpha-penicilline kegel en een klein stuk penicilline-tablet het proces te stuiten, echter zonder veel succes. Ik besloot tot opname in een ziekenhuis, dag en nacht behandeling om de drie uren met 30.000 E. Penicilline gedurende drie dagen, een grotere hoeveelheid kon de behandelende collega tot mijn spijt niet loskrijgen. Duidelijk en onmiddelijk effect op koorts en pijn. Toch was het proces nog niet geheel afgelopen. De achterste buurkies nog altijd los, zwelling aanwezig. Ik trepaneerde de achterste kies, die een nog levende pulpa vertoonde. De verklaring van de symptomen kwam eerst vijf weken later, toen na verwijderen van twee sequester-stukken een algehele genezing volgde.

Thans een geval, waarbij de behandeling tot nu toe mislukt is. Patiënt O. Cyste in de onderkaak uitgaande van I_1 , ter grootte van een noot met flinke etterige afscheiding. Ik heb de cyste-wand radicaal uitgekrabd, het been chirurgisch verzorgd en een tablet penicilline van

5000 E. plus sulpha-pen.-kegel ingenaaid. De wond ging dicht. Twee weken pais en vree, totdat plotseling de etterige afscheiding opnieuw begon. Oorzaak onbekend. Nieuwe R \ddot{o} -foto na zes maanden bewees, dat er geen holte was overgebleven; toch hield de ettering aan. Ik ben op het ogenblik bezig, alvorens tot heroperatie te besluiten het geval door omspuiten met penicilline te behandelen. De eerste drie dagen na omspuiting was er geen afscheiding. Een penicilline titer bepaling van de vermoedelijke verwekker wees uit, dat deze een penicilline-gevoelige haemolytische streptococcus is.

In verband hiermee iets over omspuiting van ziek terrein in de tandheelkunde. In de meeste gevallen verwacht ik meer succes van intramusculaire inspuitingen. De omspuitingen moeten ook om de drie uur herhaald worden en zijn uit den aard der zaak pijnlijker dan intramusculaire inspuitingen. Besluit men toch tot omspuiting, dan verdient het aanbeveling om een was-olie-emulsie te gebruiken. Deze is zeer dikvloeiend, zodat het middel eerst in water van 45 graden vloeibaar gemaakt moet worden, alvorens men het met een brede canule injecteert.

Het is een beetje omslachtig en niet economisch. Herhaling om de 12 à 24 uur.

Een verder geval uit de practijk.

Vrouw van een collega-medicus. Bij mij gebracht door de man en de behandelende tandarts. Osteomyelitis uitgaande van een oude stift-tand C-sup. en zich uitstrekkende tot op de I₂. Beide tanden zeer los en pijnlijk. Geen parodontose. Ondraaglijke pijnen en zwelling sedert acht dagen. Van het begin af hoge doses Cibazol. De koorts mindert maar pijn en zwelling blijven onveranderd. De achtste dag wordt patiënte bij mij gebracht. Ik besluit alvorens tot intramusculaire inspuiting over te gaan, een poging te doen met locale behandeling. Brede incisie tot door het periost, waarbij geen pus. Dichtnaaien in de wond van een kwart penicilline-tablet. De operatie vond plaats om vijf uur des middags. Dezelfde avond temperatuur van 39.7. De dag daarop de temperatuur nog licht subfebril, maar pijn en zwelling zijn verdwenen. 48 uur later is de patiënte genezen. Post hoc? Propter hoc? Ik weet het niet. De echtgenoot-medicus en de behandelend tandarts, die patiënte acht dagen lang behandelden, zijn overtuigd: propter hoc.

In verband met de toepassing van penicilline bij operaties moet worden gewezen op een onaangename bijwerking van penicilline. Hoofdzakelijk Engelse tijdschriften waarschuwen tegen het gebruik van penicilline in holtten en het daarna dichtnaaien van het slijmvlies wegens het gevaar voor infectie. Fleming en Fish bepaalden de bloedstellingremmende eigenschap van penicilline en vonden dat meer dan 100 E. toegevoegd in vitro aan 1 cc. bloed in staat zijn de coagulatie-tijd te vertragen, terwijl meer dan 1000 E. de coagulatie volkomen opheffen. Zou men dus b.v. geconcentreerde penicilline in de holte naaien, dan blijft de tot genezing noodzakelijke bloedstolling geheel uit. De inhoud zou vloeibaar blijven en na enige tijd een infectie kunnen volgen. In mijn practijk kwam dit verschijnsel nog niet voor, althans

niet duidelijk voor. De tabletten, welke ik gebruik geven penicilline slechts langzaam af, zodat het bloed allang gestold is voor de remmende concentratie van penicilline ontstaat. Toch raad ik in soortgelijke gevallen voorzichtigheid aan bij het gebruik van sulpha-penicillin-cacaoboterkegeltjes. Fleming en Fish wijzen uitdrukkelijk op de gevaren indien men de holte dichtnaait. Bij applicatie in de alveoli na extracties bestaat dit gevaar niet.

Slechts terloops wil ik hier enkele woorden wijden aan de behandeling van paradentose met penicilline. Van penicilline-paraffine-inspuitingen in de tandvleeszakken heb ik enig succes gezien bij gelocaliseerde parodontale abscessen van een of twee tanden. Toch volgde een recidief na enkele verdere dagen of weken. Zonder gingivectomie is trouwens geen succes te verwachten. Laat men de gingivale pocket in stand, dan volgt immers reïnfectie vanuit de mondholte door de fuso-spirochaet. flora.

Ten slotte zou men mij kunnen vragen, hoe over het gevaar van het aankweken van penicilline-resistente stammen moet worden gedacht. Een van de redacteuren van het T. v. T. liet ook in het Mei-nummer een waarschuwend woord horen naar aanleiding van een referaat van een publicatie in het Journal of the Canadian Dental Association.

Scherp treedt het verschijnsel van aankweken van resistente stammen naar voren bij de sulpha-preparaten en in mindere mate, zoals collega Van Dongen in het T. v. G. beschreef, bij de streptomycine. Bij de penicilline in vivo is dit nog door niemand overtuigend aangetoond. Het compendium van Herell geeft daaromtrent een scherpe analyse. Proeven in vitro zyn niet bewijzend, daar bekend is, dat de meest verschillende bacteriën het verschijnsel van adaptatie aan chemische middelen vertonen, wanneer men deze in geleidelijk verhoogde concentratie in de voedingsbodem brengt. Ikzelf nam dertig jaren geleden met succes proeven om zeer alkali-gevoelige Shiga-Kruse-stammen aan hogere alkali-concentraties te wennen. Belangrijker voor mij dan deze negatieve bewijsvoering is de omstandigheid, dat voor een grote groep bacteriën i.c. gonococcen, het verschijnsel van resistent worden na behandeling met penicilline niet bestaat. De uitgebreide proeven, welke ik gelegenheid heb gehad in Hongarije gade te slaan — behandeling van 40.000 gevallen — bewijzen het. Geen verhoging van de penicilline-titer na een of twee mislukte behandelingen. De z.g. resistentie van een deel van de gonorrhoe-gevallen berustte hier niet op verhoogde resistentie van de gonococcen, maar was het gevolg van niet bekende biologische factoren. Voorlopig moet ik dus de vrees voor het resistent worden van etterverwekkers, als ongemotiveerde generalisering van een bij sulpha-paerparaten waargenomen verschijnsel bestempelen, dus als vrees voor (niet bestaande) spoken. Overgevoelighedsverschijnselen heb ik tot nog toe in drie gevallen waargenomen bij het gebruik van penicilline-tabletten en chewing gums.

Als ik het hiervoren opgemerkte nog eens mag samenvatten, dan moet

in de eerste plaats gewaarschuwd worden tegen het gebruik van kleine hoeveelheden penicilline. Zij treffen geen doel en vertroebelen het beeld inzake de beoordeling van de waarde van penicilline in de tandheelkunde in het algemeen. Hetzelfde geldt zowel voor intramusculair als voor lokaal gebruik en ook voor omspuitingen.

Is de diagnose eenmaal scherp gesteld dan is het zaak om het middel lokaal in zo hoog mogelijke concentraties en zo lang mogelijk toe te passen. Resistente stammen komen in minder dan 10 procent van de gevallen voor. Bij mislukkingen zoek men naar andere storende factoren (zwakke penicilline-voorbereidingen, sequesters, penicilline-ontledende factoren, fouten in de diagnose). Bij omspuitingen doet men goed te overwegen of het niet doelmatiger is intramusculaire injecties toe te dienen. Besluit men tot omspuiting van het zieke terrein, dan is olie-was-emulsie (eenmaal per dag) aan te bevelen. Bij osteomyelitis neme men hoge doses en zette de behandeling lang voort. Men gebruik bij moeilijke extracties penicilline-sulpha-kegeltjes (vermoedelijke synergetische werking van de twee preparaten) en bedekke de kegeltjes met een vaseline-tampon, eventueel afgedekt met zinkoxyd-eugenol pasta.

SAMENVATTING

Schrijver heeft getracht in het voorgaande een overzicht te geven van de gebruiksmogelijkheden van penicilline en van de klinische waarneming van gevallen. Hij acht penicilline in combinatie met CPhK en TkF onmisbaar bij de behandeling van periapicale aandoeningen en beginnende acute periodontitiden na pulpaversterf. Beschrijving van de behandeling met penicilline van gevallen van osteomyelitis. Weerlegging van de z.g. „gevaren” bij de behandeling met penicilline.