

## INGEZONDEN

### PENICILLINE-RESISTENTIE IN DE ALGEMENE PRACTIJK ?

Een enkele aanhaling uit een artikel, zonder nadere toelichting vermeld, kan een volkomen verkeerd beeld van de strekking van het artikel geven. Veelal is het zelfs niet moeilijk, door middel van aanhalingen twee geheel verschillende, ja zelfs tegengestelde indrukken van één en de zelfde publicatie te geven.

Op een vloeiblaadje, onlangs door de Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek verspreid, staat de vraag te lezen: penicilline-resistentie in de algemene praktijk? Het antwoord wordt gegeven in de vorm van een tweetal aanhalingen uit Amerikaanse publicaties:

„There has yet to be reported an authenticated instance of a penicillin-resistant Group A Streptococcus, Pneumococcus, Gonococcus, or Treponema pallidum.” (H. E a g l e, Annals of the New York Academy of Sciences 59 (1954) 243—258).

„As nearly as can be judged from sketchy early figures and recent studies, there has been little or no increase in penicillin-resistant forms of staphylococci among the general population in the last ten years.”

(H. W e l c h c.s., Antibiotics Annual 1953—1954, 318—321).

Het doel van de medisch-wetenschappelijke dienst der N.G. en S.F., die haar naam onder deze citaten liet drukken, was klaarblijkelijk, door deze geruststelling omtrent het gevaar voor resistentie-ontwikkeling van microorganismen tegen penicilline, het gebruik van penicilline te stimuleren. Nu heeft natuurlijk iedere firma en iedere fabriek het recht de verkoop van haar artikelen of producten te bevorderen; tot op zekere hoogte is dit zelfs haar plicht. Met het publiceren van de beide bovenstaande citaten zonder commentaar heeft echter de medisch-wetenschappelijke dienst der N.G. en S.F. niet volgens de letter, maar wel naar de geest gezondigd tegen het beginsel: „Truth in Advertising.”

Het artikel van W e l c h c.s. moet, op grond van de zonderlinge conclusies, die zij uit enkele, door anderen gepubliceerde cijfers trekken, en van het feit, dat hun eigen onderzoek zich tot één enkele „preliminary study” beperkt, als van weinig waarde worden gekenmerkt.

Uit het artikel van E a g l e moge ik aanhalen de zin die onmiddellijk aan de op het vloeiblaadje vermelde mededeling voorafgaat:

„With the exception of staphylococci, the development of increased resistance among organisms commonly treated with penicillin has been conspicuous by its absence.”

alsmede de volgende passage:

„The therapeutic problem presented by antibiotic-resistant staphylococci is certainly a real one. It is, however, probable that this usually does not represent the emergence of resistance in originally sensitive strains, but rather the selective survival of strains that were resistant prior to the advent of the antibiotics, and which originally constituted only a small proportion of the normal human flora”.

(H. E a g l e, Annals of the New York Academy of Sciences 59 (1954) 243—258).

Ik meen dat bovenstaande toelichting en aanvullingen een juist beeld geven van de inhoud der beide vermelde artikelen.

J. G. de B o e r

## PENICILLINE-RESISTENTIE IN DE ALGEMENE PRACTIJK?

Het directe doel van de medisch-wetenschappelijke dienst der Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek N.V. was het uitlokken van vragen en discussies over de vele misvattingen die er haars inziens heersen over het probleem der resistentie-ontwikkeling van micro-organismen tegen penicilline. Hierbij gaat het meer om de essentie van het vraagstuk dan om de verkoop van penicilline. Door de verkeerde opvatting van de resistentiestijging tegen penicilline wordt immers in een aantal gevallen aan patiënten een penicilline-therapie onthouden, voor wie deze therapie van direct belang zou zijn. „Truth in advertising” is niet alleen het naar voren brengen van bekende feiten, maar kan ook het corrigeren van onjuiste opvattingen inhouden. Wij zijn dan ook prof. de Boer zeer dankbaar, dat hij ons de gelegenheid tot discussie heeft geboden.

Hetgeen wij hebben willen zeggen met het door prof. de Boer gewraakte vloeiblad komt in het kort op het volgende neer: Met uitzondering van de staphylococci bestaat er geen resistentie-vermeerdering van de bacteriën tegenover penicilline. De resistentiestijging van de staphylococci tegen penicilline vormt alleen een probleem in de ziekenhuizen, in de algemene praktijk („the general population” — Welch) speelt deze resistentiestijging geen rol.

De conclusie waartoe Welch in zijn artikel komt, wordt door prof. de Boer afgedaan als van weinig waarde. Hierbij moet echter worden bedacht, dat er meer onderzoek in deze richting is gedaan, gedeeltelijk vóór en gedeeltelijk na de publicatie van Welch. Als men de moeite neemt de vele artikelen over het probleem van de penicilline-resistentie bij staphylococci te bestuderen, komt men evenals wij onafwendbaar tot de conclusie, dat dit een speciaal ziekenhuisverschijnsel is. Wij zouden bijvoorbeeld kunnen verwijzen naar de uitstekende artikelen van Dowling e.a. in *Am. J. of Public Health* 43 (1953) 860—8 en van Goslings in *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 99 (1955) 415—28. Verder naar de onderzoekingen van Barber e.a., Martyn, Forbes e.a., Rountree en Thomson, Griffiths e.a., Summers, Birnstingl e.a. Voor de literatuurplaatsen zij verwezen naar de genoemde publicatie van Goslings.

Uit de publicatie van Eagle haalt prof. de Boer twee andere passages aan over het resistentieprobleem bij staphylococci met het doel ons te verwijzen, dat wij met de aanhaling van een enkele passage een verkeerd beeld van de strekking van dit artikel hebben gegeven. Wij zouden hier de passage direct volgend op de door prof. de Boer uit dit artikel aangehaalde ook gaarne vermeld hebben willen zien: „Strains of staphylococci differ markedly in their resistance to penicillin. The wide spread use of penicillin has apparently gradually killed the relatively sensitive strains, so that penicillin-resistant strains now constitute a larger proportion of the organisms as they occur in a hospital population.”\*)

Het is dus duidelijk, dat Eagle het resistentievraagstuk volledig kent en zijn uitspraken nergens in strijd zijn met onze aanhaling van Welch.

Wij menen met het bovenstaande te hebben vastgesteld, dat de critiek van prof. de Boer op de tekst van ons vloeiblad ongegrond is. Wij blijven op goede gronden aannemen, dat toediening van penicilline in de algemene praktijk

\*) Cursivering door ons.

geen gevaar voor resistentiestijging bij pathogene bacteriën in zich draagt. De mogelijkheid van een verspreiding van resistente staphylococci door uit het ziekenhuis ontslagen patiënten zal nog verder moeten worden onderzocht. De behandeling met penicilline in de *algemene* praktijk heeft hier echter geen invloed op.

Medisch-Wetenschappelijke Dienst  
Koninklijke Nederlandsche  
Gist- en Spiritusfabriek N.V.

#### ANTIBIOTICA IN DE ENDODONTIE

Sedert verscheidene jaren wordt, zowel in de binnenlandse- als in de buitenlandse literatuur, melding gemaakt van de gunstige werking van antibiotica bij de behandeling van periapicale ontstekingen, die het gevolg zijn van geïnfecteerde wortelkanalen. Deze publicaties zouden kunnen leiden tot het gebruik van deze middelen in de Endodontie op ruime schaal. Hoewel in het algemeen het zoeken naar nieuwe behandelingsmethoden waardering verdient, lijkt in dit geval een waarschuwing gerechtvaardigd in verband met de aan de toepassing van deze middelen inhaerente gevaren van resistentie-ontwikkeling en sensibilisatie.

Resistentie-ontwikkeling van pathogene microorganismen tegenover chemotherapeutica en antibiotica tengevolge van veelvuldig gebruik, is een in de geneeskunde bekend en gevreesd verschijnsel. De aanvankelijk zo succesrijke therapie van gonorrhoe met sulfonamiden moest daarom ter zijde worden gesteld; het nut van de behandeling van tuberculose met streptomycine wordt er in sterke mate door beperkt; de in de kliniek voorkomende staphylococccen-infecties zijn op het ogenblik nog slechts in een geringe percentage te genezen met penicilline. In verband hiermede tracht men steeds weer het gebruik van antibiotica te beperken tot daarvoor absoluut verantwoorde indicaties.

Algemene toepassing van antibiotica ter behandeling van het geïnfecteerde wortelkanaal zou het aantal individuen, dat met deze stoffen in aanraking komt, aanmerkelijk vergroten en daarom zeer waarschijnlijk ook de resistentie doen toenemen. Het gevolg daarvan zou kunnen zijn, dat zowel de met antibiotica behandelde patiënt als anderen, die geïnfecteerd worden met de bij deze patiënt voorkomende resistente bacteriën, minder goed behandeld kunnen worden, wanneer een ernstige infectie hen treft.

Men zou kunnen aanvoeren dat tot nu toe niet veel gebleken is van een toenemende resistentie ten gevolge van wortelkanaalbehandeling met antibiotica. Dit kan echter het gevolg zijn van het feit dat tot nu toe deze toepassing beperkt is gebleven, en van gebrek aan waarneming; immers om de gevallen van resistentie te achterhalen zouden tandartsen en artsen moeten samenwerken.

Naast het gevaar der resistentie-ontwikkeling kent men dat der sensibilisering; steeds meer gevallen worden gepubliceerd van abnormale reacties ten gevolge van een bestaande, of door behandeling met antibiotica verkregen overgevoeligheid tegenover deze stoffen. Reeds zijn enkele gevallen van allergische reactie op de insluiting van antibiotica in wortelkanalen in de literatuur vermeld.

Het is geenszins de bedoeling van dit betoog de behandeling van het geïnfecteerde wortelkanaal met antibiotica in een goed opgezet experiment te veroordelen. Niet verantwoord lijkt het echter het gebruik van antibiotica in de Endo-

dontie te propageren of als routine-therapie in te voeren, zolang niet onomstotelijk is bewezen dat met antibiotica periapicale ontstekingen beter zijn te genezen dan met andere middelen. Dit bewijs werd tot op heden niet geleverd. Doch ook al zou het eens geleverd worden, dan zou men zich nog moeten afvragen of de voordelen van de lokale therapie met antibiotica opwegen tegen bovengenoemde gevaren.

Bovenstaand advies is het resultaat van een uitvoerige bespreking waaraan deelnamen:

Prof. Dr. J. H. G a a r e n s t r o o m, hoogleraar in de Pharmacologie aan de Rijks-Universiteit te Groningen;

De Heer T. H u i z i n g a, apotheker aan het Alg. Prov., Stads- en Acad. Ziekenhuis te Groningen;

Dr. L. M e y l e r, internist te Groningen;

Prof. Dr. A. B. F. A. P o n d m a n, hoogleraar in de Bacteriologie en Serologie aan de Rijks-Universiteit te Groningen

en ondergetekende

J. G. de B o e r

### ANTIBIOTICA IN DE ENDODONTIE

Het waarschuwend betoog over het gebruik van antibiotica in de endodontie, gepubliceerd door de B o e r in het T.v.T., kan in drie delen worden gesplitst:

1. Bevorderen wij de resistentiestijging tegen antibiotica door deze in de endodontie te gebruiken?
2. Sensibiliseren wij de patiënt door dit gebruik?
3. Geeft de toepassing van antibiotica betere genezing van periapicale aandoeningen?

Wij zullen deze punten afzonderlijk behandelen.

1. Bij de behandeling van periapicale aandoeningen met antibiotica brengt men na mechanische reiniging van het wortelkanaal, hetzij penicilline of chlooramphenicol als enig antibioticum, hetzij een mengsel van antibiotica, in het wortelkanaal en tracht op deze wijze een sterilisatie van deze ruimte en het periapicale weefsel te bereiken. Deze behandeling moet worden gezien als een zuiver locale, waarbij ter plaatse zeer hoge concentraties antibioticum worden gebruikt. Door de geringe omvang van een wortelkanaal is de absolute hoeveelheid van het gebruikte antibioticum of mengsel van antibiotica echter zeer gering. Tegen de mogelijkheid van het ontstaan van resistente bacteriën tijdens deze behandeling kan men, gezien het bovenstaande, verschillende argumenten naar voren brengen:

- a. Wat de penicilline betreft kan men aanvoeren, dat de resistentiestijging van pathogene bacteriën tegen penicilline in de algemene praktijk niet bestaat.
- b. Wordt met een mengsel van antibiotica behandeld, dan bereikt men bij een goede keuze van dit mengsel over het algemeen een snellere vernietiging van de bacteriën en voorkomt men in vele gevallen resistentiestijging.
- c. Het is bekend, dat de resistentiestijging over het algemeen het sterkst is bij suboptimale concentraties van antibiotica. Waar men bij dit soort behandelingen met ter plaatse bijzonder hoge concentraties werkt, die ver en ver boven de optimale liggen, lijkt een resistentiestijging welhaast uitgesloten.

d. Aan de andere kant is de totale hoeveelheid antibiotica die men bij deze behandelingen gebruikt zo gering, dat zij geen enkele invloed kan uitoefenen op bacteriën, die zich elders in het lichaam bevinden. Deze antibiotica zullen bij opneming in het bloed, via de apex of anderszins, nooit een concentratie kunnen bereiken die ook maar in de buurt ligt van de werkingsgrens. Suboptimale concentraties, waarbij men resistentiestijging moet vrezen, worden nooit bereikt.

Dit is dus een aantal argumenten, die een resistentiestijging van pathogene bacteriën tijdens de behandeling van periapicale aandoeningen met antibiotica hoogst onwaarschijnlijk maken. De Boer heeft in zijn artikel geen enkel argument voor het tegendeel aangehaald. Hij heeft slechts betoogd, dat resistentiestijging in het algemeen mogelijk is.

2. Wat betreft het probleem van de sensibilisatie zouden wij het volgende willen opmerken: Het kan niet worden ontkend, dat dit probleem voor elk geneesmiddel bestaat. De vraag is hier echter of men door de behandeling van periapicale aandoeningen met antibiotica personen kan sensibiliseren. Uit eigen ervaring kunnen wij mededelen, dat wij tot nu toe geen reacties hebben gezien, die een staken van de behandeling nodig maakten. De Boer haalt aan, dat reeds enkele gevallen van allergische reacties als gevolg van de insluiting van antibiotica in wortelkanalen in de literatuur zijn vermeld. Hierbij doelt hij op het artikel van Bender en Seltzer in *Oral Surgery, Oral Medicine en Oral Pathology* 7 (1954) 993-7 (persoonlijke mededeling van de Boer). Deze auteurs vermelden, dat zij op 2500 wortelkanaalbehandelingen met antibiotica slechts 2 gevallen van allergische reacties hebben gezien. Beide patiënten waren echter reeds overgevoelig voor penicilline. Zij zijn dus niet gesensibiliseerd door de tandheelkundige behandeling. Er is voor zover ons bekend nog nooit een geval vermeld van een sensibilisatie door een wortelkanaalbehandeling met een antibioticum. Voorlopig lijkt dus elke ongerustheid hierover misplaatst. Er zou veeleer aanleiding zijn zich af te vragen of men geen waarschuwend betoog dient te houden tegen het injicieren van procaine door de tandarts. Hierdoor loopt men de kans patiënten te sensibiliseren tegen dit middel met het gevolg, dat men bij zulke patiënten geen procaine-penicilline meer kan toepassen. Reeds zijn anaphylactische shock-toestanden met dodelijke afloop beschreven na injectie van procaine-penicilline, waarbij de shock berustte op procaine-overgevoeligheid. Aan een eventuele sensibilisatie door voorafgaande tandheelkundige behandeling is in dit opzicht mogelijk te weinig aandacht besteed.

3. De vraag of de antibiotica een betere genezing van periapicale aandoeningen geven dan de oude desinfectantia schijnt vooral in Nederland een punt van discussie te zijn. Wij willen niet ontkennen, dat meerdere malen bewezen is, dat na de toepassing van desinfectantia in wortelkanalen goede genezingen van periapicale aandoeningen kunnen optreden. Bij de beslissing over de vraag, antibiotica of desinfectantia, spelen echter nog andere factoren een rol, die vooral voor de algemene praktijk van belang zijn, namelijk de pijn van de patiënt en het aantal behandelingen. Indien wij deze factoren mede in ogenschouw nemen, menen wij te moeten concluderen, dat de toepassing van antibiotica in de endodontie moet praevaleren boven het gebruik van desinfectantia.

J. Albrecht, Schiedam

P. J. van der Laan, Delft