

MODERNE CHEMOTHERAPEUTICA EN ANTIBIOTICA IN DE TANDHEELKUNDE *)

DOOR DR. K. VAN DONGEN

In de negentiende eeuw hebben mannen als Semmelweis, Pasteur en Lister de betekenis van micro-organismen voor besmetting en de daaruit voortvloeiende pathologische afwijkingen leren zien. Op grond van hun waarnemingen ontstond de opvatting dat de ziekte kon worden bedwongen wanneer men maar zorg droeg de bacteriën te doden. De invloed van saprophyten, commensalen, het belang van in het organisme aanwezige of geproduceerde afweerstoffen en de betekenis van het gestel waren nog grotendeels onbekend. Men zocht dus naar ontsmettingsmiddelen of desinfectantia en lette — hetgeen in het licht van de toenmaals heersende opvattingen begrijpelijk was — eerder op de microbendodende werking dan op het vraagstuk of daarbij ook de weefsels, waarvan toch de genezing moest uitgaan, gedood of beschadigd werden. Pas langzamerhand werd het duidelijk dat er maar heel weinig goede desinfectantia bestonden, in die zin, dat zij wèl de microben doodden doch tegelijk de weefsels spaarden en een grote therapeutische breedte bezaten. De invloed van inwendige factoren (b.v. hormonen, vitamines, anemie, zuurstoftekort door hart- en/of longlijden, zomede die van andere infecties in het lichaam) werden pas langzaam aan wat meer bekend.

Zo is het dus ook niet te verwonderen dat men voor tandheelkundige doeleinden zich van soortgelijke middelen bediende: in geval van ontstekingen tengevolge van cariës ging men grondig en snel microben vernietigen, zonder er zich rekenschap van te geven dat de cellen die de genezing moesten brengen, tegelijkertijd werden gedood of tenminste aangetast. Men kan zelfs zeggen dat dit standpunt ook thans nog niet is verlaten. Zeker is het dat de meeste oudere middelen in de gebruikte concentraties de cellen schade toebrengen. Pathologische controle ontbreekt nagenoeg geheel. Voor experimentele pathologen op dit gebied ligt hier dan ook een uitgebreid veld van onderzoek open.

Dat intussen nog zoveel goed ging, mag worden toegeschreven aan de *vis medicatrix naturae*. Tot in onze dagen is hierbij overigens veel struisvogelpolitiek gevoerd, niettegenstaande het feit dat röntgenfoto's vele onvolkomenheden aan het licht brachten. De spanningen tussen de traditionele therapie in de praktijk en de eisen die men heden ten dage op grond van fysiologisch, pathologisch en farmacologisch onderzoek moet stellen, zijn nog groot. Het komt erop neer dat men in de praktijk

*) Voordracht, gehouden op de 175ste ledenvergadering van het Nederlandsch Tandheelkundig Genootschap: 29 maart 1956.

nog altijd zijn toevlucht neemt tot middelen, die men in geen ander biologisch milieu meer zou durven toe te passen met het oog op mogelijke weefselbeschadiging. Kortom, men treft maatregelen, welke op grond van moderne wetenschappelijke vondsten eigenlijk onaanvaardbaar zijn.

Het kenmerk van de nieuwe chemotherapeutica nu is dat de microben worden aangetast zonder dat schade aan de weefsels behoeft te worden toegebracht. Bovendien kan men er zonodig de strijd op meer fronten mee voeren, nl. door lokale en algemene toepassing, wat met oudere middelen nooit mogelijk is.

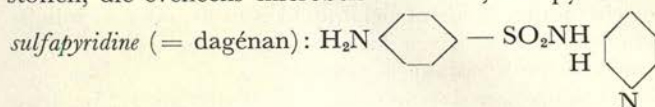
Tot ruim 20 jaar geleden bezat men alleen chemotherapeutica tegen plasmodiën (b.v. kinine tegen malaria), spirochaeten en trypanosomen (arsenpreparaten van Ehrlich tegen lues, framboesia en Afrikaanse slaapziekte), en amoeben (emetine tegen dysenterie); toen vond Domagk de sulfapreparaten tegen bacteriën.

De eigenschappen van de chemotherapeutica zijn de volgende:

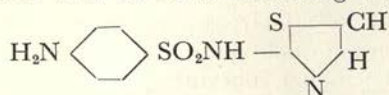
1. een snelle verandering van de ziekteverwekker;
2. afhankelijkheid van de dosis: de noodzaak van een minimale dosis; onderdosering geeft resistentie;
3. afhankelijkheid van de chemische constitutie; kleine veranderingen hierin kunnen tot onwerkzaamheid leiden.

De *prontosil* van Domagk redde muizen van dodelijke hoeveelheden streptococci; in de cultuur gebeurde er evenwel niets. Tréfouël bewees dat in het lichaam uit *prontosil* de sulfanilamide:

$\text{H}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2\text{NH}_2$ werd afgesplitst en deze stof veroorzaakte de gunstige werking. Men ging toen sulfanilamide combineren met andere stoffen, die eveneens microben aantasten, o.a. pyridine en zo ontstond



Vervolgens kwam men tot de samenstelling van sulfathiazol:



en daarna van honderden of duizenden andere preparaten, die minder of geen maagbezwaren gaven en dus gemakkelijker verdragen werden.

Deze stoffen tasten speciaal aerobe micro-organismen aan; voor de anaerobe beschikt men over *marfanil*: $\text{H}_2\text{NH}_2\text{C} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2\text{NH}_2$, dat dus ook voor de behandeling van pulpagaangreen kan dienen.

Tevens gelukte het, stoffen te bereiden welke vele groepen microben konden aantasten (polyvalente werking). Al deze stoffen zijn voornamelijk werkzaam tegen jonge bacteriën; zowel de groei als de voortplanting worden erdoor geremd. Zijn deze beide functies eenmaal aangetast, dan doen de eigen afweerkrachten van het lichaam de rest:

door fagocytose en antistoffen worden de verzwakte microben gemakkelijker overmeesterd en gedood, waarna zij uit het lichaam worden verwijderd. Het fijne mechanisme van dit proces blijve hier verder onbesproken. De therapeutische breedte van deze stoffen is uiteraard groot, men geeft ze gewoonlijk gedurende 7 — 10 dagen.

Bij te lage dosering ziet men echter gewenning van de micro-organismen aan het middel optreden, b.v. van een concentratie van 1 : 10.000 tot 1 : 200. Bestaat van huis uit resistentie tegen het medicament, dan blijft natuurlijk het verwachte resultaat uit; in die gevallen verandert men op de derde dag meestal van middel, hetzij door een ander sulfapreparaat hetzij door penicilline toe te dienen.

Bij inwendig gebruik wordt een deel van het sulfapreparaat in de lever zg. geacetyleerd; van dit gedeelte gaat geen therapeutische werking uit. Het is moeilijk oplosbaar en kan dus in de nierbuisjes neerslaan; bij de patiënt kan dit aanleiding geven tot kolieken en de aanwezigheid van bloed in de urine. Dit kan steeds worden voorkómen door de patiënt veel te laten drinken (1 liter water, thee of limonade per dag extra) en voorts door bij iedere medicatie bicarbonas natricus te geven (een afgestreken theelepeltje). In geval van huidafwijkingen kan het bij later gebruik tot overgevoeligheid komen.

Internisten vrezen nogal eens voor resistentie, wanneer tandartsen van deze middelen gebruik maken. Hiervan is mij persoonlijk na 10-jarige ervaring nooit iets gebleken, evenmin als trouwens bij penicilline, hoewel ik 600 gevallen nauwgezet heb gevolgd en gecontroleerd. Een deel van deze patiënten had meermalen tandheelkundige behandeling met behulp van deze stoffen ondergaan. Van genoemde 600 patiënten zijn ruim 300 later, hetzij één- of meermalen wegens ziekten elders in het lichaam, met chemotherapeutica behandeld. Op grond van inlichtingen door de betrokken huisartsen kan worden gezegd dat in deze gevallen nooit van resistentie sprake is geweest.

Het komt er slechts op aan dat men deze middelen tijdig, in hoge concentraties en niet te lang achtereen toedient. „Sla hard en sla kort” is hierbij het devies.

De hoeveelheden die de tandarts bij kanaalbehandeling nodig heeft zijn weliswaar zeer gering, doch zij zijn zonder gevaar: zij handhaven in het beperkte gebied een hoge concentratie. Komt men met plaatselijke behandeling niet uit dan kan men het effect versterken door middel van inwendige toediening, in geval van penicilline ook nog door subgingivale inspuiting. Bij gangreen gebruike men, zoals boven reeds gezegd, marfanil, al dan niet in combinatie met een ander sulfonamide; of penicilline, eventueel gecombineerd met algemene therapie.

Penicilline werd reeds in 1939 door Fleming ontdekt en in 1940 voor het eerst door Florey toegepast. Het wordt door maag- en darmsap ontleed en moet dus in het algemeen door middel van injectie worden toegediend. Gelijk bekend kan het in wortelkanalen worden geapliceerd.

Ook door deze stof worden bacteriën in groei en vermenigvuldiging

geremd, zij het ook met behulp van een ander enzym-systeem dan bij sulfapreparaten werkzaam is. Hierdoor kan een gecombineerde toepassing tot een gunstig resultaat leiden, wanneer elk der stoffen afzonderlijk niet of onvoldoende effect heeft. Ook bij penicilline is door lage dosering resistentie uit te lokken. (In verband hiermee kan worden opgemerkt dat zelfs tuberkelbacillen zijn gekweekt, die zich niet alleen resistent toonden tegen het antibioticum streptomycine, maar zelfs niet zonder deze stof konden leven!)

Penicilline wordt snel uitgescheiden, daarom was aanvankelijk elke drie uur een injectie nodig. Dit bezwaar heeft men weten te overwinnen door het samenstellen van depotpreparaten: hierbij wordt penicilline, in combinatie met procaïne opgelost in oleaten en bijenwas (depocilline). Op deze wijze kan men volstaan met één injectie per dag. Wil men de snelle werking van penicilline en de langdurige van depocilline benutten, dan gebruikt men een combinatie van beide middelen (bicilline).

Daar er vrijwel geen toxiciteit ten aanzien van penicilline bestaat, is er alle reden, niet te weinig toe te dienen: men geve in verband met de zoëven genoemde kans op resistentie lokaal de hoogst mogelijke concentratie, zonodig tezamen met subgingivale of intramusculaire injecties.

Uit het voorgaande blijkt reeds dat zg. zuigtabletten uit den boze zijn! In de mond treedt dadelijk een zodanige verdunning op dat men op die wijze resistentie uitlokt. Bij gebruik van sulfapreparaten en penicilline in wortelkanalen hoede men zich steeds voor gelijktijdige applicatie van zuren, basen, adstringerende, etsende of kauteriserende middelen; deze brengen schade aan de weefsels toe en beletten het heilzame binnendringen der chemotherapeutica.

Bij moeilijk reagerende gevallen is *chlooramfenicol* of *globenicol* een uitstekend middel gebleken. De richtlijnen hiervoor zijn dezelfde als ten aanzien van penicilline. Combinatie met sulfapreparaten of penicilline is zeer goed mogelijk en soms noodzakelijk. In het algemeen geldt vooral dat men dient te zorgen, geen resistentie uit te lokken door slecht begrepen „voorzichtigheid” met betrekking tot de dosis.

Behalve bij pulpitis en gangreen is het gebruik van deze stoffen (per injectie of inwendig) raadzaam bij *algemene* gingivitis en stomatitis, mondbodemflegmone en wondinfecties. Voorts bij noodzakelijke extracties in vervuilde monden of bij lijdens aan diabetes mellitus. Laatstgenoemden kenmerken zich door een grote vatbaarheid voor infecties, zij dienen vooraf door huisarts of internist in stofwisselingsevenwicht te zijn gebracht (kuur van 5 dagen; extractie of operatie op de derde dag). Tampons met penicilline kunnen 1 tot 3 dagen in de alveolus blijven liggen zonder afsluiting en zonder stank; de applicatie kan worden herhaald.

Het eerder genoemde vele drinken en toediening van bicarbonas natricus is bij *uitsluitend* intradentale toepassing niet nodig: de hoeveelheden zijn ter plaatse weliswaar hoog geconcentreerd doch zij blijven daar ook en zijn bovendien uiterst gering. Het is raadzaam steeds zo groot mogelijke hoeveelheid lokaal te geven.

Een groot voordeel van deze middelen is ook dat men in geval van gangreen, en ernstige infecties in en om de gebitselementen de strijd op verschillende fronten kan voeren: men geve in zulke gevallen subgingivale, c.q. ook intramusculaire injecties of diene tevens stoffen per os toe. Men bedenke evenwel: *iedere nieuwe wijze van werken moet worden aangeleerd!* Wordt zij echter goed toegepast dan zijn de resultaten m.i. beter dan bij oudere geneesmiddelen. Men doet er overigens altijd goed aan, van geen enkele methode een sleur te maken, doch zich te houden aan het devies: „Ein Blick ins Buch und zwei ins Leben”!

Mislukkingen (vooral met penicilline) zijn gewoonlijk te wijten aan òf een foutieve diagnose, òf te late toediening, òf te lage dosering òf te korte duur van de therapie. „Geef voldoende, en wel zo gauw mogelijk inplaats van iets later!”