

nogal eens voor dat dit symptoom pas de reden voor de patiënte is om de arts te raadplegen.

Door mij werd in het kader van dit artikel meer gezegd over afwijkingen op het gebied der verloskunde en gynaecologie die geen verband houden met lage rugpijn, dan over toestanden waarbij een dergelijk verband mogelijk wel bestaat. Daar dit verband vaak ten onrechte wordt gelegd scheen mij een en ander nuttig toe. Voor de gedragslijn bij een patiënte met lage rugpijn zou ik de volgende regels willen noemen.

Indien de arts geen zeker verband ziet tussen een afwijking op gynaecologisch gebied en lage rugklachten dient hij de patiënte, alvorens een bepaalde therapie in te stellen, eerst door andere deskundigen te laten onderzoeken, bijvoorbeeld door een orthopedisch chirurg en door een reumatoloog. Indien de reumatoloog of de orthopedisch chirurg geen zekere oorzaak vindt voor de lage rugklachten, dan dient steeds een deskundig onderzoek op het vóórkomen van gynaecologische afwijkingen te geschieden.

Tot elke prijs moet worden voorkomen dat patiënten met lage rugpijn onder behandeling blijven van de gynaecoloog wanneer er geen verband bestaat tussen een onschuldige afwijking op gynaecologisch gebied en de lage rugpijn. Helaas komt dit nog maar al te vaak voor. Wat er dan met een

dergelijke patiënte gebeurt, werd reeds tachtig jaar geleden bijzonder goed beschreven door *Clifford Abbot* (1884, citaat Baird): „She is entangled in the net of the gynaecologist, who finds her uterus like her nose, is a little on one side, or again like that organ, is a little bit running . . so that the unhappy viscus is impaled upon a stem or perched upon a prop, or is painted with carbolic acid every week . . Her mind thus fastened to a more or less nasty mystery becomes newly apprehensive and physically introspective, and the morbid chains are rivited more strongly than ever”.

Voor de huisarts ligt hier een belangrijke taak. Hij dient ervoor te waken dat een dergelijke situatie zich niet ontwikkelt.

- Baird, D. Combined textbook of obstetrics and gynaecology. Livingston Ltd., London, 1950.
Eerland, L. D. (1932) Ned. T. Verlosk. 35, 8.
Kelly, H. A. Medical gynecology, Appleton, New York, 1912.
Lankeren, C. van. Academisch proefschrift, Leiden, 1938.
Martius, H. Die Kreuzschmerzen der Frau, Thieme, Stuttgart, 1953.
Plate, W. P. (1955) Ned. T. Geneesk. 99, 2266.
Ravesteyn, Th. L. W. van (1958) Ned. T. Geneesk. 102, 1584.
Ravesteyn, Th. L. W. van (1959) Ned. T. Geneesk. 103, 444.
Stratz, C. H. (1891) Ned. T. Verlosk. 3, 47.

Antimicrobiële behandeling van luchtweginfecties bij CARA-patiënten*

DOOR DR. R. J. DJAJADININGRAT

Voor antimicrobiële therapie komen in aanmerking patiënten met infecties met bacteriën, verscheidene virussen en *Mycoplasma pneumoniae*.

Het is niet altijd eenvoudig vast te stellen wanneer een indicatie bestaat voor antibacteriële behandeling. Enerzijds weet men uit ervaring dat de ernst van een exacerbatie gunstig kan worden beïnvloed indien bepaalde bacteriële infecties adequaat worden bestreden. Anderzijds is bekend dat bepaalde micro-organismen in het sputum kunnen vóórkomen zonder dat er sprake is van een duidelijke verergering van de klinische symptomen.

In het sputum van CARA-patiënten kunnen verscheidene bacteriën voorkomen. Een maatstaf voor hun virulentie is het vermogen pus in het sputum te doen verschijnen. Aangetoond is dat *Haemophilus influenzae* en pneumokokken veel vaker in purulent sputum dan in mucoïd sputum voorkomen. Ongetwijfeld worden ook wel andere micro-organismen in purulent sputum gevonden, maar de correlatie infectie-purulent sputum is, voorzover is

Samenvatting. De antibacteriële behandeling van exacerbaties van chronische bronchitis is over het algemeen gericht tegen pneumokokken en *Haemophilus influenzae*. Na virusinfecties en bij mucoviscidosis moet men ook denken aan *Staphylococcus aureus* als oorzakelijk agens. Virusinfecties zijn — uitgezonderd infecties met het psittacosis-ornithosis virus — thans nog niet gericht te behandelen wanneer de klinische verschijnselen reeds aanwezig zijn.

nagegaan, veel geringer. Bij deze andere bacteriën zal veel vaker sprake zijn van een superinfectie, waarbij hun aanwezigheid eerder een saprofytair dan een invasief karakter heeft.

Niettemin kan ook bij *Haemophilus influenzae* en bij pneumokokken van een zeker dragerschap worden gesproken, met name wanneer zij worden aangetroffen in mucoïd sputum. Voor een dragerschap zou bovendien pleiten de afwezigheid van bepaalde tegen deze micro-organismen gerichte antilichamen in het bloed. In het bijzonder bij deze

* Voordracht, gehouden tijdens de cursus CARA van huisartsen, Rotterdam, oktober 1968.

patiënten zou gerichte antibacteriële therapie weinig of geen effect hebben.

In de praktijk zal de keuze van het middel dus worden bepaald door de gevoeligheid van de pneumokokken en van *Haemophilus influenzae*. Daar pneumokokken gevoelig zijn voor vele middelen en *Haemophilus influenzae* slechts voor een beperkt aantal, terwijl deze micro-organismen bovendien veelal tezamen in de bronchiaalboom voorkomen, wordt de keuze in wezen bepaald door de gevoeligheid van *Haemophilus influenzae*. Van de beschikbare antibiotica komen daarom het meest in aanmerking penicilline-G, eventueel in combinatie met streptomycine, ampicilline, een van de tetracyclines en eventueel chlooramfenicol.

Er wordt wel gesteld, dat naast een voldoende hoge weefselspiegel, ook een bepaalde sputumconcentratie voor de genezing van belang is. Het is zeker noodzakelijk dat de bacteriën in de mucosa en submucosa van de bronchiaalwand worden bereikt. Dit geschiedt het meest doelmatig via de bloedbaan. De diffusie vanuit het bloed naar de weefsels kan echter juist bij deze chronische patiënten zijn belemmerd, omdat vaak fibrose van de bronchiaalwand met vaatveranderingen is opgetreden. Bloedspiegels, die enkele malen hoger zijn dan de minimale remmingsconcentratie van *Haemophilus influenzae*, zijn daarom noodzakelijk.

Een voldoende hoge concentratie in het sputum lijkt volgens *May en Delves* eveneens nodig, omdat een niet-gesteriliseerd bronchiaalsecreet immers een reservoir van *Haemophilus influenzae* kan zijn, van waaruit invasie van de bronchiaalwand opnieuw kan optreden zodra in de weefsels geen beschermende antibioticumspiegel meer aanwezig is. Voor ampicilline is door *May en Delves* nagegaan hoe de penetratie in het bronchiaalsecreet is. Zij vonden dat deze afneemt wanneer het sputum van purulent mucoïd is geworden. De concentratie in het sputum kan dan dermate zijn verlaagd, dat zelfs niet meer van bacteriostatische activiteit kan worden gesproken. In dit stadium kan *Haemophilus influenzae* blijven leven, indien dit micro-organisme niet reeds in de eerste dagen van de therapie – wanneer in het purulente sputum wel hoge ampicilline concentraties aanwezig zijn – was vernietigd.

Mogelijk ligt hierin de verklaring dat het bactericide ampicilline klinisch weinig betere resultaten geeft dan het bacteriostatische tetracycline. Voor de tetracyclines hebben deze onderzoekers de overgang in het sputum niet nagegaan. Wel vonden zij bij enkele patiënten dat chlooramfenicol de bloed-bronchus-barrière gemakkelijk passeert. Men bedenke echter dat chlooramfenicol alleen bacteriostatisch kan werken.

Bij elke antimicrobiële therapie bestaat een voorkeur voor bactericide boven bacteriostatische middelen. Zo is – althans in de kliniek – nog steeds een gebruikelijke behandeling van de exacerbatie

de intramusculaire toediening van penicilline-G gecombineerd met streptomycine. Penicilline-G kan men bijvoorbeeld tien dagen geven in een dosering van vier tot zes miljoen E per dag, verdeeld over bij voorkeur zes tot acht doses en streptomycine gedurende vijf dagen in de dosering van tweemaal daags 0,5 g (cave contra-indicatie).

Voor de algemene praktijk biedt van de bactericide middelen ampicilline grote voordelen, omdat het per os kan worden toegediend. De dosering is viermaal daags 0,5 tot 1 g. Met de laatste dosering kunnen bactericide concentraties in het bronchiaalsecreet worden verwacht, althans in de eerste dagen wanneer nog een flinke ontsteking van de bronchiaalwand bestaat en het sputum nog purulent is. De duur van de kuur zou zeven tot tien dagen kunnen zijn.

Van de cefalosporines (cefaloridine tot 4 g intramusculair per dag) is niet bekend dat zij effectiever zouden zijn dan de zojuist genoemde penicillines. Ook van de bacteriostatische middelen zoals de tetracyclines en chlooramfenicol zijn goede resultaten bekend. De dosering van de tetracyclines is het equivalent van viermaal daags 0,5 g tetracycline per os, die van chlooramfenicol eveneens viermaal daags 0,5 g per os, beide gedurende zeven tot tien dagen. In verband met de kans op bloeddyscrasieën is chlooramfenicol niet geschikt voor een langdurige behandeling van bijvoorbeeld meer dan in totaal 20 g of voor kuren die elkander snel opvolgen. Met al deze behandelingen wordt echter meestal alleen een remissie van de infectie verkregen; recidieven zijn regel.

Indien men een bepaalde concentratie in het sputum van belang acht, kan lokale toediening in de vorm van aërosols of instillaties nuttig zijn. Een dergelijke behandeling moet echter alleen worden gezien als een aanvulling, nooit als een alternatief, voor systeemtherapie.

De aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa*, Proteussoorten, *Escherichia coli* en *Candida albicans* in het sputum is vaak te zien als een superinfectie zonder invasief karakter, die vooral optreedt na een therapie gericht tegen *Haemophilus influenzae*. Ook na instrumentatie komt een infectie met een van deze micro-organismen voor. Behandeling is zelden nodig, al kan soms worden bereikt dat de sputumproductie onder de behandeling afneemt.

Pseudomonas infecties zijn overigens moeilijk te behandelen. In vitro goed werkzame middelen zoals colistine (driemaal daags één miljoen E intramusculair) en gentamycine (driemaal daags 40 mg intramusculair) geven in de kliniek teleurstellende resultaten, waarschijnlijk omdat deze groot-moleculaire stoffen slecht diffunderen in de weefsels. Voor zover men *Proteus* en *Escherichia coli*-infecties wil behandelen, zal men moeten afgaan op de bepalingen van het gevoeligheidspatroon, onder andere omdat juist bij deze micro-organismen vaak sprake is van ziekenhuisinfecties met resistente stammen.

Na influenza of andere virusinfecties kunnen

Staphylococci aurei en ook wel Streptococci pyogenes zeker van belang zijn. Stafylokokken komen eveneens voor bij mucoviscoïdosis. Neisseria catarrhalis wordt ook wel als een – hoewel zeldzame – verwekker van de acute exacerbatie gezien. Bij de behandeling van stafylokokken infecties moet men bij de CARA-patiënt, die immers vaak contact heeft met een ziekenhuis, rekening houden met ongevoeligheid voor penicilline. Indien het resistentiepatroon niet bekend is, kan men het beste cloxacilline geven in een dosering van vier- tot zesmaal daags 0,5 g per os. Bij een secundaire stafylokokken pneumonie is de dosering hoger (viermaal daags 1 g intramusculair). Streptococci pyogenes infecties kan men behandelen met viermaal daags 0,250 g penicilline-V, fenithicilline of propicilline per os; Neisseria catarrhalis infecties met tweemaal daags 300 000 E procaine-penicilline plus 100 000 E Na- (of K-)penicilline intramusculair.

Het inzicht dat Haemophilus influenzae en pneumokokken potentieel pathogeen zijn, heeft ertoe geleid dat men met de toediening van antibiotica in een zogenaamde onderhoudsdosering, bijvoorbeeld gedurende de wintermaanden, heeft getracht deze micro-organismen te onderdrukken. Bij de op dit gebied verrichte experimenten valt op dat zelden een vermindering van het aantal exacerbaties wordt bereikt. Dit is niet volgens de verwachting, wanneer men aanneemt dat een beschermende weefselspiegel een relaps, door een endogene herinfectie, kan voorkomen. Wel vinden de meeste onderzoekers een duidelijke invloed ten aanzien van de ernst van de exacerbaties. Deze bevindingen suggereren dat de gegeven behandeling niet zozeer een profylaxe dan wel een – onmiddellijk begonnen – therapie heeft ingehouden. Eveneens valt op dat de klinische resultaten in de experimenten zeer verschillen, ook wanneer deze zijn verricht door eenzelfde groep onderzoekers. Om deze discrepanties te verklaren, kan men de volgende mogelijkheden opperen.

1 Het vóórkomen van Haemophilus influenzae en pneumokokken wisselt van jaar tot jaar.

2 Het vóórkomen van bepaalde serologische typen pneumokokken met verschillende virulentie wisselt van jaar tot jaar. In de jaren waarin minder virulente pneumokokken op de voorgrond staan, heeft onderdrukking van deze micro-organismen uiteraard minder klinisch effect.

3 De ernst van de exacerbaties wordt in bepaalde jaren door andere dan bacteriële factoren bepaald.

Tot dusver zijn deze hypothesen niet statistisch

significant bevestigd. Verder onderzoek is echter gewenst.

Ondanks de tegenstrijdige bevindingen ten aanzien van de klinische resultaten bestaan toch indicaties voor de bovengenoemde onderhoudstherapie. Met name is hiervan sprake in ernstige gevallen. Bij ernstig zieke patiënten kan immers elke exacerbatie het wankele evenwicht aanzienlijk verstoren. Men mag deze patiënten daarom een therapie met gunstig effect op een door bacteriën veroorzaakte exacerbatie niet onthouden. Men kan dan bijvoorbeeld elke dag of om de dag tweemaal daags 0,5 g tetracycline, ampicilline of penicilline-V (dan wel de hiermee gelijk te stellen penicillines fenithicilline of propicilline) per os toedienen. Uiteraard worden met de drie laatstgenoemde orale penicillines alleen de door pneumokokken veroorzaakte exacerbaties onderdrukt. Bij minder ernstige gevallen rijst de vraag of intermitterende behandeling de voorkeur verdient. Men stelt dan de therapie pas in, wanneer er symptomen van een exacerbatie aanwezig zijn.

Hoewel tijdens de meeste onderhoudsbehandelingen geen duidelijk schadelijke gevolgen worden gezien, wijst het toenemende aantal publikaties over een – vroeger onbekende – resistentie van pneumokokken tegen tetracycline erop, dat mogelijk een nadelige invloed uitgaat van de betrekkelijk lage onderhoudsdoseringen van dit middel. Bij gravidiae moet dit medicament na de vierde zwangerschapsmaand worden ontraden, daar dan een geelbruine verkleuring van het gebit van het kind kan optreden. Wat de penicillines betreft, inclusief het ampicilline, moet men denken aan de – zij het geringe – kans op sensibilisatie.

Virale infecties zijn, indien het geen psittacosis-ornithosis infecties betreft, met de thans beschikbare middelen nog niet goed te beïnvloeden. Profylactische maatregelen zoals vaccinatie tegen influenza zijn mogelijk. Amantadine biedt volgens verscheidene onderzoekers in de dosering van tweemaal daags 100 mg per os bescherming tegen influenza A₂ virus indien er nog geen klinische symptomen zijn. In bepaalde gevallen is toediening van antibacteriële middelen ter preventie van secundaire bacteriële infecties geïndiceerd. Infecties met het psittacosis-ornithosis virus en met Mycoplasma pneumoniae kunnen worden behandeld met een van de tetracyclines in een dosering van op zijn minst het equivalent van viermaal daags 0,5 g tetracycline per os.

May, J. R. en D. M. Delves (1965) Lancet I, 929.