

Preventie van acuut reuma en bacteriële endocarditis*

DOOR PROF. DR. W. R. O. GOSLINGS**

Preventie van reumatische klepgebreken is in principe het voorkómen van acuut reuma. Deze preventie kent twee aspecten, namelijk de preventie bij de individuele patiënt en de preventie bij de totale bevolkingsgroep. Voor beide geldt, dat in principe de mogelijkheid tot preventie aanwezig is door een adequate en tijdige penicilline-behandeling van de voorafgaande streptokokken-infectie, in het merendeel der gevallen een streptokokken-pharyngitis.

Op grond van de resultaten verkregen bij onderzoeken door onze afdeling – waarbij vooral Dr. H. A. Valkenburg en Dr. M. Haverkorn van Rijsewijk moeten worden genoemd – verricht in samenwerking met collega A. W. Bots uit Voorhout, 22 huisartsen uit een rayon om Leiden en vier huisartsen in Noord-Brabant, moet echter thans reeds worden gesteld, dat de realisatie van deze principiële mogelijkheid op zoveel moeilijkheden stuit dat zij in feite, zo niet onmogelijk, dan toch zeer weinig effectief kan zijn.

Wat de individuele patiënt betreft, komen de volgende bezwaren naar voren.

Ten eerste. Het is niet mogelijk te bepalen welke streptokokken-tonsillitis door acuut reuma wordt gevolgd en welke niet. Dit houdt in dat iedere patiënt met streptokokken-tonsillitis met penicilline zou moeten worden behandeld.

Ten tweede. Het is niet mogelijk gebleken een streptokokken-tonsillitis op klinische gronden met zekerheid te onderscheiden van een niet-streptokokken-pharyngitis. Dit betekent, dat de huisarts feitelijk iedere patiënt met pharyngitis met penicilline zou moeten behandelen, wil hij het gestelde doel verwezenlijken.

Dit houdt in, dat bij een belangrijk aantal patiënten, voornamelijk bij degenen bij wie de pharyngitis niet door groep A streptokokken wordt veroorzaakt, penicilline-therapie zonder enige reële indicatie zou worden ingesteld. Afhankelijk van de criteria welke men voor het stellen van de diagnose „pharyngitis” aanhoudt, wisselt het aantal patiënten bij wie geen streptokokken in de keel worden aangetroffen. Een percentage van 40 lijkt echter wel het minimum.

Ten derde. De frequentie van acuut reuma na endemische streptokokken-pharyngitis is in Nederland zo klein, dat het risico van een sensibilisatie

tegen penicilline bij degenen die toch geen acuut reuma zouden hebben gekregen, mogelijk zwaarder moet wegen.

Op grond van de verkregen cijfers kan namelijk worden gesteld, dat de kans op acuut reuma na een pharyngitis, dus inclusief de niet-streptokokken-pharyngitis, niet hoger ligt dan 0,15 tot 0,25 procent. Hiertegen moet dus worden afgewogen een kans op sensibilisatie tegen penicilline van een tot twee procent.

Op grond van deze gegevens lijkt penicilline-therapie bij pharyngitis met als enige doelstelling reuma-profylaxe, alleen met zekerheid geïndiceerd bij families waarin reeds acuut reuma bij een van de overige familieleden is voorgekomen – een zekere genetische dispositie voor het ontstaan van acuut reuma lijkt toch waarschijnlijk – en bij het vóorkomen van echte epidemische verheffingen van pharyngitis, zeker in een gesloten gemeenschap.

Geheel anders is natuurlijk de situatie, wanneer een patiënt eenmaal een acuut reuma, met of zonder klepgebrek als gevolg, heeft doorgemaakt. Bij deze patiënten is het nut van penicilline-profylaxe ter voorkoming van recidief duidelijk bewezen. Hiertoe blijft toediening van een injectiepreparaat met benzathine-penicilline het meest betrouwbare middel. De dosering bedraagt bij volwassenen en bij kinderen boven tien jaar, eenmaal per vier weken 1 200 000 E; bij kinderen van zes tot tien jaar 900 000 E; bij kinderen onder zes jaar 600 000 tot 900 000 E.

Wil men de soms optredende pijnlijkheid van de injectie voorkomen, dan kan bij volwassenen en kinderen boven de tien jaar om de twee weken een injectie worden gegeven van 600 000 E benzathine-penicilline; 300 000 E procaïne-penicilline; 300 000 E Na-penicilline, bij jongere kinderen naar verhouding.

Hierbij mag nog eens met nadruk erop worden gewezen dat bij patiënten die onder antistollings-therapie staan – wat bijvoorbeeld bij mitralisstenose met een totaal irregulaire pols zeker kan voorkomen – geen intramusculaire injecties mogen worden toegediend wegens het gevaar van zeer grote, soms levensgevaarlijke bloedingen. Wil men om deze of andere redenen een orale medicatie, dan moet tweemaal per dag 200 000 tot 250 000 E penicilline G in gebufferde tabletten worden gegeven of penicilline V een- tot tweemaal daags in een dosis van 125 mg.

Bestaat penicilline-overgevoeligheid dan geven men sulfadiazine, één gram eenmaal per dag aan

* Voordracht, gehouden tijdens de Boerhaave-cursus Actuele aspecten van de cardiologie, oktober 1968 te Leiden.

** Afdeling microbiële ziekten Academisch Ziekenhuis, Leiden.

volwassenen en kinderen boven 25 kg en 0,5 gram aan kinderen met een geringer gewicht. Controle van de leukocyten eenmaal per week is nodig voor de eerste acht weken. Wanneer in die periode geen aanwijzingen worden gevonden voor een steeds toenemende granulocytopenie of zelfs dreigende agranulocytosis, dan is de kans op het optreden van een agranulocytosis in het latere verloop uiterst klein.

Wat de profylaxe voor het ontstaan van reumatische klepgebreken casu quo acuut reuma als bevolkingsvraagstuk gezien betreft, geldt naast de reeds bovengenoemde bezwaren als zeer belangrijk punt de vraag of de huisarts werkelijk alle patiënten met een streptokokken-pharyngitis die in zijn praktijk voorkomen ziet, en zo niet, of te realiseren mogelijkheden aanwezig zouden zijn om de patiënten die zich niet zelf melden, op te sporen en te behandelen.

Ter beantwoording van deze vragen lijkt het nuttig de gegevens te analyseren, welke de gezamenlijke onderzoeken van onze afdeling met collega Bots in Voorhout, de 22 huisartsen in het rayon om Leiden en de vier huisartsen in Bladel, Reusel en Hapert hebben opgeleverd.

Tijdens de onderzoeksperioden werden veertien gevallen van acuut reuma geconstateerd, namelijk bij negen personen onder vijftien jaar en bij vijf personen boven twintig jaar. Dit laatste houdt in dat indien tot het instellen van een penicilline-behandeling wordt overgegaan, dit ook zeker bij volwassenen zou moeten geschieden. Op grond van de omvang van de onderzochte populaties kon hieruit worden berekend, dat in deze populaties per jaar één nieuw geval van acuut reuma optrad per 5 000 leden van de bevolking boven de leeftijd van vijf jaar. Voor geheel Nederland zou dit dus neerkomen op ongeveer 2 000 tot 2 400 nieuwe gevallen per jaar.

Wanneer op grond van de oude cijfers van Bland en Jones mag worden aangenomen dat bij de eerste aanval ongeveer een vijfde van het totaal aantal patiënten een reumatisch klepgebrek krijgt, zou dit dus inhouden dat per jaar 400 tot 500 nieuwe gevallen van reumatisch hartlijden in Nederland ontstaan.

Hierbij moet met nadruk erop worden gewezen dat deze aantallen slechts een benadering van de werkelijkheid inhouden. In de berekening zijn immers slechts alleen de patiënten opgenomen bij wie de verschijnselen voldeden aan de criteria van Duckett-Jones. Patiënten met een mogelijke „forme fruste” van acuut reuma werden niet als „acuut reuma” geregistreerd, terwijl zij toch zeker voorkomen. Hierop wijst reeds het bekende feit, dat bij een aantal van de patiënten met mitralisstenose in de anamnese geen „acuut reuma” wordt aangetroffen.

Verder is niet bekend of het beloop van acuut reuma thans geheel gelijk is aan het beloop van deze ziekte in de tijd waarin Bland en Jones, nu enkele decennia geleden, hun patiënten vervolgden.

Velen hebben immers de indruk dat het acute reuma tegenwoordig klinisch minder ernstig verloopt. Of dit ook geldt voor de frequentie waarin klepgebreken optreden, is echter niet bekend.

Ten opzichte van de mogelijkheid tot preventie is de anamnese van het grootste belang. Uit de gegevens verkregen in genoemde onderzoeksperiode bleek, dat onder de veertien patiënten één patiënt werd aangetroffen die voor de voorafgaande pharyngitis door de huisarts was gezien, dus slechts zeven procent van het totaal. Hoewel bij dit kleine aantal patiënten een dergelijke waarde natuurlijk niet absoluut is, lijkt het mede op grond van de gegevens verkregen uit het pharyngitis-onderzoek door het Nederlands Huisartsen Genootschap (N.H.G.) aannemelijk, dat dit aantal voor Nederland niet boven de 25 procent ligt en dat dus waarschijnlijk op zijn minst 75 procent der patiënten door de huisarts wegens een voorafgaande pharyngitis niet wordt gezien.

Twee patiënten hadden een negatieve anamnese; bij elf patiënten bleek echter, dat bij navraag toch nog wel iets van keelklachten in de anamnese was terug te vinden. Dit leek dus in principe de mogelijkheid te bieden deze mensen toch nog voor hun voorafgaande keelontsteking bij de arts te brengen door bijvoorbeeld propaganda te maken onder het motto „Ga naar uw huisarts bij elke keelklacht”. Voordat echter een dergelijke campagne zou mogen worden gestart, zou moeten worden nagegaan welk werkelijk effect een dergelijke propaganda voor de bestrijding van het acute reuma in Nederland zou hebben.

Dit probleem is benaderd door Valkenburg en Haverkorn van Rijsewijk in de vier praktijken in Bladel, Hapert en Reusel door over het gehele jaar gelijkmatig verspreid een aselechte steekproef uit de bevolking boven vijf jaar te bestuderen. Hierbij werd iedereen uit deze steekproef tweemaal, met een maand tussenpoos, onderzocht. Bij dit onderzoek werd een keelwat gekweekt op hemolytische streptokokken; bovendien werd een bloedmonster afgenomen ter bepaling van de antistreptolysinetiter (A.S.T.). Verder werd gevraagd naar het voorkomen van keelpijn in de voorafgaande vier weken.

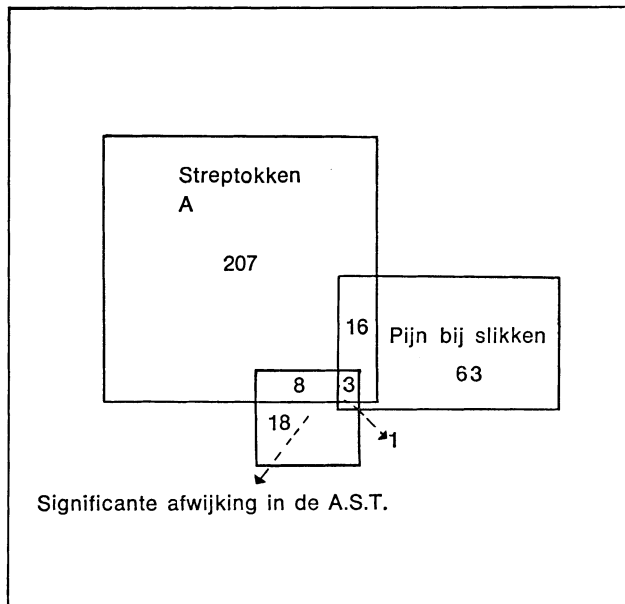
Het was op deze wijze mogelijk na te gaan of verband bestond tussen enerzijds de aanwezigheid van keelklachten en anderzijds de aanwezigheid van streptokokken en een significante verandering van de A.S.T.; met andere woorden na te gaan in welke relatie serologisch bewezen streptokokken-infecties stonden tot de aanwezigheid in de gehele bevolking van keelklachten die niet tot een bezoek aan de huisarts hadden geroept.

In totaal waren volledige gegevens aanwezig over 1 175 personen, dat wil zeggen over praktisch tien procent van de bevolking boven de vijf jaar. De verkregen resultaten zijn in *figuur 1* weergegeven.

In deze figuur zijn de oppervlakken van de vierkanten en rechthoeken recht evenredig met het

Figuur 1. Klachten en symptomen van streptokokken-pharyngitis bij een steekproef van 1 175 personen uit de bevolking van Brabant (mei 1964 tot mei 1965).

Totale steekproef 1175 personen



aantal personen dat in deze vierkanten of rechtehoeken is vermeld. Het blijkt dat $1 + 3 + 16 + 63 = 83$ personen keelklachten van enige aard hadden gehad gedurende de maand voorafgaande aan het tweede onderzoek. Daar het onderzochte bevolkingsdeel een tiende van de totale bevolking representeerde en ieder slechts eenmaal in het verloop van één maand was onderzocht, betekende dit dat in deze bevolking in een jaar ongeveer $10 \times 12 \times 83$ personen = 9 960 personen keelklachten hadden gehad, dus ongeveer 190 per week, dat wil zeggen ongeveer 45 tot 50 patiënten per huisarts.

Wat zou het nut en het effect van een penicilline-behandeling van deze patiënten hebben opgeleverd ten opzichte van de reuma-profylaxe?

Zoals uit de figuur is af te lezen, konden slechts bij $16 + 3 = 19$ van deze 83 personen, dat wil zeggen ongeveer 20 procent, tijdens het tweede onderzoek streptokokken in de keel worden aangetoond. Nog belangrijker is echter, dat slechts bij vier patiënten – namelijk $3 + 1$, maar zonder dat bij de laatste patiënt tijdens het tweede onderzoek hemolytische streptokokken in de keel konden worden vastgesteld – een significante verandering in de A.S.T. werd gevonden. Dat wil dus zeggen dat een bewezen streptokokken-infectie slechts bij ongeveer vijf procent van de mensen met keelklachten kon worden vastgesteld, dus in het totaal bij rond 480 personen.

Bij 95 procent van de personen met keelklachten zou de penicilline-injectie dus niet kunnen worden gemotiveerd op basis van de aanwezigheid van een

streptokokken-infectie. Bovendien liep slechts 0,3 tot 0,5 procent van de vijf procent met een bewezen streptokokken-infectie de kans acuut reuma te krijgen. Dit houdt in dat, wanneer de 9 960 patiënten met keelklachten penicilline hadden gehad, dit slechts maximaal een- tot tweemaal het optreden van reuma had kunnen voorkomen. Hiertegenover zou staan, dat bij een sensibilisatie-index tegen penicilline van een tot twee procent 100 tot 200 personen – en in vele gevallen zonder enige verdedigbare reden – tegen penicilline zouden zijn gesensibiliseerd.

Bij de beoordeling en het afwegen van het pro en contra van deze cijfers moet verder nog worden genoemd dat er, behalve de drie personen met keelklachten, streptokokken en een significante A.S.T.-verandering, nog acht personen in de onderzochte groep werden aangetroffen die geen keelklachten hadden, maar wel een positieve streptokokken-cultuur en een significante A.S.T.-verandering. Zij moeten dus als personen met een bewezen streptokokken-infectie worden aangemerkt, maar zij zouden dus niet zijn bereikt met een anamnese op keelklachten. Omgewerkt per jaar zou dit betekenen dat $10 \times 12 \times 8 = 960$ personen met een bewezen streptokokken-infectie zouden worden gemist. Hieruit zouden drie tot vijf gevallen van acuut reuma voortkomen.

Voorts werd bij 180 van de 1 175 personen uit de steekproef een positieve cultuur op streptokokken gevonden, zonder aanwezigheid van keelklachten in de voorafgaande maand en zonder significante A.S.T.-stijging. Deze personen moeten als dragers van streptokokken worden beschouwd. Een positieve cultuur alleen kan dus zeker niet een indicatie vormen voor penicilline-therapie.

Samenvattend zou men dus moeten stellen dat een propaganda-campagne met als motto „Ga met elke keelklacht naar uw huisarts” ter preventie van acuut reuma ertoe zou hebben geleid, dat in een bevolking met ongeveer 11 500 personen boven vijf jaar, ongeveer 10 000 personen per jaar met penicilline zouden moeten worden behandeld. Hierbij zouden echter tegen een mogelijke verhindering van het ontstaan van maximaal twee gevallen van acuut reuma, 90 tot 180 personen worden gesensibiliseerd tegen penicilline, terwijl desondanks het ontstaan van maximaal vijf gevallen van acuut reuma niet had kunnen worden voorkomen. Dit alles is berekend naar een „attack rate” van ongeveer 0,5 procent voor acuut reuma.

In feite werden in dat jaar in deze populatie echter slechts drie patiënten met acuut reuma waargenomen, allen zonder voor de voorafgaande streptokokken-infectie door de huisarts te zijn gezien. Deze drie patiënten komen dus voort uit de groep van ongeveer 1 443 ($483 + 960$) personen, die in dat jaar een bewezen streptokokken-pharyngitis hadden gehad. Wij hebben dus te maken gehad met een „attack rate” van slechts 0,25 procent.

Op grond van deze gegevens mag men mijns in-

ziens stellen, dat het optreden van acuut reuma en dus ook van reumatische klepgebreken, in de bevolking niet is te voorkomen, maar dat wel de ernst van de gevolgen door een penicilline-profylaxe na de eerste aanval, in belangrijke mate is te verminderen.

Het tweede probleem dat behandeling vraagt, is dat van de preventie van een mogelijk optredende (subacute) bacteriële endocarditis bij patiënten met een klep- of hartgebrek. Ook hier is de probleemstelling betrekkelijk eenvoudig, namelijk het voorkómen van of de behandeling van elke bacteriëmie die bij deze patiënten zou kunnen ontstaan. Ook hier „spricht man ein groszes Wort gelassen aus”.

Bacteriëmie kan namelijk niet alleen ontstaan na een tandextractie, maar ook door het kauwen op een slecht gebit met een pyorrhoea, bij een acute pyelitis of pyelonephritis, bij een acute cholecystitis, bij een steenpuist en bij een langdurige partus. Verder is een bacteriëmie meestal aanwezig bij een lobaire pneumonie. Bovendien kan zij ontstaan bij vele instrumentele of operatieve ingrepen in geïnfecteerd gebied, zoals bijvoorbeeld bij cystoscopie of tonsillectomie. Aangezien laatstgenoemde manipulaties nauwelijks op het terrein van de huisarts liggen, zullen deze verder buiten beschouwing worden gelaten.

Men zal de profylaxe ten eerste moeten richten op de meest waarschijnlijke verwekkers van de (potentiële) bacteriëmie. Bovendien moet men deze profylaxe niet alleen hanteren bij reumatische klepgebreken, maar bij alle hart- of vaatafwijkingen die met een endotheelverandering gepaard gaan, dus zowel de aangeboren hart- en vaatafwijkingen van de grote vaten, als de klepgebreken die op latere leeftijd door klepsclerose ontstaan. Speciaal moeten in dit verband met zeer grote nadruk ook worden genoemd de thans in toenemende mate voorkomende patiënten met een kunstklep. Laatstgenoemden vereisen namelijk een zeer speciale zorg aangezien, wanneer eenmaal een bacteriële endocarditis bij een patiënt met een kunstklep is opgetreden, deze vrijwel niet is te genezen. In de andere gevallen is dit gelukkig veelal nog wel mogelijk.

Wat de keuze van het profylactisch toe te dienen middel betreft, hieraan zijn de volgende vier eisen te stellen. Het moet zijn aangepast aan de potentiële verwekkers; het moet bactericide zijn; het moet in therapeutische dosering en slechts kortdurend worden toegediend (vóór en na de ingreep), terwijl de parenterale weg de voorkeur verdient.

De eerste eis vraagt geen toelichting, alleen een nadere uitwerking. De in Leiden in dit opzicht gegeven adviezen zijn aangegeven in de bijlage. Hierin komt naar voren dat voor ingrepen in de mondholte wordt rekening gehouden met een grampositieve flora uit de streptokokken-familie; hiertegen wordt een penicilline-preparaat gegeven. Slechts bij patiënten met kunstkleppen wordt ter verhoogde bescherming kanamycine toegevoegd, een prepa-

raat dat zowel tegen penicillinase-producerende stafylokokken werkzaam is, als tegen de meeste gramnegatieve bacteriën.

De reden dat onze keuze op kanamycine en niet op ampicilline is gevallen, heeft de volgende oorzaken.

Ten eerste. Ampicilline is niet werkzaam tegen penicillinase-vormende stafylokokken.

Ten tweede. De sensibilisatie-index tegen ampicilline lijkt hoger te liggen dan die van andere penicillines. Juist bij de behandeling van endocarditiden is het wegvallen van de mogelijkheid penicilline te kunnen gebruiken door een aanwezige penicilline-allergie een ernstig bezwaar.

Ten derde. Kanamycine is werkzaam tegen een groter aantal gramnegatieve bacteriën dan ampicilline; het is bovendien sterker bactericide.

Onder de in 1 b in de bijlage genoemde richtlijnen, namelijk bij bevallingen, operaties of inwendige ingrepen onder het niveau van het diafragma, staat als tweede zin vermeld dat men onder dit niveau meer kans heeft op infecties met gramnegatieve flora door mogelijke contacten met de darmflora. Daarnaast zal men bij operatieve ingrepen in een ziekenhuis met besmettingen met penicilline-resistente-stafylokokken moeten rekening houden.

Om deze redenen wordt dus bij de profylaxe bij ingrepen de voorkeur gegeven aan een penicillinase-resistente penicilline in combinatie met kanamycine. Als vervangmiddel van kanamycine wordt chloramfenicolsuccinaat aangegeven. De injectievorm is gekozen, omdat deze ingrepen toch veelal in een ziekenhuis plaatsvinden en injectietherapie uit de aard der zaak betrouwbaarder is. Chloramfenicol is gekozen, omdat mede door het geringe gebruik ervan in de ziekenhuizen de gramnegatieve flora in het algemeen meer gevoelig is voor dit antibioticum dan voor andere zogenaamde breedspectrum antibiotica. Voor operaties boven het diafragma heeft men vooral rekening te houden met mogelijke stafylokokken-infecties. Bij grote ingrepen, waarbij de patiënt niet kan slikken, kan Cloxacilline (Orbenin) per injectie worden toegediend.

Bij de adviezen voor de profylaxe bij infecties, die voornamelijk door de huisarts worden gezien en behandeld, is om uitvoering mogelijk te maken wel gedacht aan orale profylaxe. Bij otitis en voornamelijk bij otitis acuta is ampicilline geadviseerd, omdat bij een niet-onbelangrijk aantal patiënten naast pneumokokken en eventueel hemolytische streptokokken, ook Haemophilus influenzae kan voorkomen.

Opnieuw moet worden vermeld dat, aangezien een aantal hartpatiënten onder antistollingstherapie kan staan, in dergelijke gevallen natuurlijk hiermede moet worden rekening gehouden. Dit niet alleen omdat bij een ingreep de antistollingstherapie natuurlijk moet worden onderbroken, maar ook omdat antibiotische therapie bijvoorbeeld bij een infectie, het stollingsniveau kan wij-

zigen. Verder geldt ook hier dat aan een dergelijke patiënt geen injecties mogen worden gegeven. Men zal dan de injecties noodgedwongen moeten vervangen door een oraal preparaat met een soortgelijke werking, bijvoorbeeld kanamycine door chloramfenicol of ampicilline.

De tweede hierboven gestelde eis, namelijk het gebruik van een bactericide middel, vloeit voort uit de gedachte dat de micro-organismen in de bloedbaan binnen de kortst mogelijke tijd moeten worden vernietigd om te voorkomen dat zij zich op het endotheel kunnen nestelen waar zij door een fibrinelaagje worden beschermd.

De derde eis, namelijk „in therapeutische dosering” spreekt haast voor zichzelf. Een bacterie, welke men profylactisch wil bestrijden, is niet gevoeliger dan de bacterie die reeds een infectie heeft veroorzaakt. Bovendien moet men ook bij de profylaxe een voldoende diffuse garanderen.

De vierde eis – kortdurende toediening – wordt in eerste instantie ingegeven door de gedachte dat bij een langdurige periode van toediening voordat de ingreep plaatsvindt, een selectie van resistente bacteriën kan ontstaan in het gebied waar de ingreep wordt uitgevoerd. In principe geldt dit in hoofdzaak voor die gebieden waar reeds een mengcultuur van bacteriën aanwezig is, zoals in de mondholte en bij de vrouw in de vagina. Daar waar de bacteriëmie het gevolg kan zijn van een ingreep in een geïnfecteerd orgaan, bijvoorbeeld blaas, nieren of galblaas, kan onderdrukking van de infectie twee tot drie dagen vóór een voorgenomen ingreep, de kans op het ontstaan van een bacteriëmie verkleinen, terwijl de kans op het vóórkomen van resistente kiemen bij een goede keuze van het antibioticum gering is te achten. Het is logisch dat men zich afvraagt of deze maatregelen werkelijk het beoogde effect hebben, dat wil zeggen of het aantal patiënten met endocarditis in de loop der jaren door deze profylaxe is verminderd.

Het is zeer moeilijk hierop een absoluut antwoord te geven. Wel is zeker dat het aantal aantoonbare bacteriëmieën na tandextracties door de penicilline-profylaxe is verminderd. Dit sluit echter niet uit dat het aantal bacteriën dat kan circuleren zo gering kan zijn, dat dit met de normale kweekmethoden niet kan worden aangetoond, terwijl zij eventueel toch een bacteriële endocarditis zouden kunnen veroorzaken.

Het is echter tegenwoordig medisch-ethisch vrijwel uitgesloten om bij twee reeksen patiënten met klepgebreken een ingreep uit te voeren respectievelijk zonder en met profylaxe, om zodoende na te gaan of een vermindering van het aantal aantoonbare bacteriëmieën ook een vermindering van het aantal endocarditiden tengevolge heeft. Wel kon worden vastgesteld dat het aandeel van *Streptococcus viridans* in de verwekkende kiemen bij de subacute bacteriële endocarditis duidelijk is teruggelopen.

Wanneer men het totale aantal patiënten nagaat dat in onze kliniek met de diagnose subacute bac-

teriële endocarditis in de laatste tien jaren werd opgenomen, dan is ten opzichte van vroeger een daling te bespeuren. Hiervoor kunnen echter diverse andere oorzaken verantwoordelijk zijn dan alleen het effect van de profylaxe. Zo is het aantal internisten dat in de loop der jaren in Leiden en omgeving buiten het Academisch Ziekenhuis werkzaam is en die in andere ziekenhuizen opnemen, belangrijk toegenomen. Anderzijds worden ook van buiten het directe rayon van het Academisch Ziekenhuis te Leiden patiënten met een endocarditis in een wisselend aantal opgenomen.

Toch kwamen bij de zeventien bewezen endocarditiden die in de laatste tien jaren (1958-'67) werden gezien, nog drie patiënten voor zonder profylaxe bij de tandextractie. Eén der patiënten had wel een benzathine-penicilline-profylaxe gehad, maar hierbij moet worden vermeld dat dit preparaat wel voor reuma-profylaxe geschikt is, maar onvoldoende spiegels geeft voor subacute bacteriële endocarditis-profylaxe. Er was echter geen enkele patiënt bij met profylaxe voor de tandextractie. Verder was er één patiënt die een prostatectomie had ondergaan zonder profylaxe. Bij vijf patiënten die antibiotisch niet waren behandeld, was de bron mogelijk in andere infecties gelegen, namelijk geïnfecteerde acne (1), recidiverende tonsillitis (1) chronische otitis media (1), decubitus (1) en een sepsis tengevolge van *Bacteroides*. Bij de resterende acht patiënten was de aard van de infectiebron onbekend.

Hoewel het begrijpelijk is dat aan een aantal van deze patiënten niet een voortdurende profylaxe werd gegeven, komt hieruit toch duidelijk naar voren dat een infectiebron bij een patiënt met een hartgebrek, gevaar kan opleveren en dat de infectiehaard waar dat maar mogelijk is, onder een antibiotisch „scherm” moet worden opgeruimd.

Aan de andere kant moet echter worden gezegd, dat bij het merendeel van de patiënten de bron van de infectie niet duidelijk was aan te wijzen en dus profylaxe niet mogelijk zou zijn geweest.

Ook ten aanzien van de bacteriële endocarditis moet worden gesteld, dat wij deze ziekte niet in alle gevallen zullen kunnen voorkomen. Dit ziektebeeld zal tot het morbiditeitspatroon blijven behoren en bij elke koorts met onbegrepen oorzaak zal aan deze mogelijkheid moeten worden gedacht.

Bijlage

Afdelingen Cardiologie en microbiële ziekten.

Geachte collega,

Bij patiënten, die een vitium cordis hebben en vooral ook bij patiënten met kunstkleppen, dreigt het ontstaan van een bacteriële endocarditis bij infecties en na ingrepen, die gepaard kunnen gaan met een bacteriëmie.

Met het oog hierop gaven wij uw patiënt(e) het volgende briefje mee: „In verband met de bij u vastgestelde afwijkingen is het van groot belang de volgende voorschriften stipt in acht te nemen.

In geval van:

- 1 trekken van tanden of kiezen;
- 2 tandwortelbehandelingen;
- 3 verwondingen;

- 4 etterende wonden, steenpuisten of bloedvergiftiging;
- 5 influenza;
- 6 andere ontstekingen;
- 7 operaties of inwendige ingrepen;
- 8 bevallingen;

moet in overleg met uw huisarts penicilline of een verwant middel uit voorzorg worden toegediend. Voelt u zich langer dan enkele dagen koortsig dan is het dringend noodzakelijk uw huisarts te raadplegen."

Te uwer oriëntering geven wij u hieronder enige richtlijnen, welke wij zelf in deze gevallen toepassen.

1 Ingrepen, bevallingen, operaties.

1a *Tandextracties, tandwortelbehandelingen, tonsillectomieën en andere ingrepen in het gebied van de keel-, neus- en oorholten.* In het algemeen zullen een half uur vóór de ingreep twee flacons Bicilline (dit is 200 000 E gewone N-ampicilline tezamen met 600 000 E procaine-penicilline) intramusculair moeten worden gegeven, gevolgd door een oraal penicilline preparaat, bijvoorbeeld om de zes uur 250 mg Acipen-V gedurende 48 uur.

Tandextracties en tandwortelbehandelingen bij patiënten met een kunstklep moeten bij voorkeur onder controle in een ziekenhuis gebeuren. Bij deze patiënten moet, naast de penicilline zoals boven aangegeven, 0,5 g kanamycine intramusculair een half uur voor de ingreep en acht uur erna worden gegeven.

1b *Bevallingen, operaties of inwendige ingrepen onder het niveau van het diafragma.* Onder het niveau van het diafragma heeft men meer kans op infecties met gramnegatieve flora.

Bevallingen.
Hier geve men bij het begin van de uitdrijving 0,5 g Orbenin (oraal) plus 0,5 g kanamycine intramusculair. Is de nierfunctie niet optimaal dan verdient het de voorkeur de kanamycine te vervangen door 0,5 g chloramfenicol-succinaat intramusculair. Na de partus dient dit elke acht uur te worden herhaald tot 48 uur na de partus.

Bij eivliessteek dient onmiddellijk met dit schema te worden begonnen.

Operaties of inwendige ingrepen onder het niveau van het diafragma.

Men begint één uur tevoren met het voor bevallingen aangegeven schema (1b). Acht uur na de verrichting volgt de tweede toediening en 16 uur na de verrichting volgt de laatste toediening.

Cystoscopie.

Het is gewenst door kweken vast te stellen of een infectie aanwezig is. Antibiotische behandeling wordt dan ingesteld overeenkomstig de uitkomst van de kweek. Is geen infectie aanwezig dan wordt één uur tevoren 0,5 g ampicilline (Penbritin) plus 0,5 g streptomycine intramusculair gegeven.

Elke zes uur na de ingreep geeft men 0,5 g ampicilline per os tot 48 uur erna.

1c *Operaties of inwendige ingrepen boven het niveau van het diafragma.* Hiervoor wordt hetzelfde schema gebruikt als hieronder voor huidinfecties en verwondingen staat vermeld (2a). Men beginne één uur voor de aanvang van de ingreep en zet de profylaxe 48 uur voort.

2 *Huidinfecties, verwondingen, keelontstekingen en wat dies meer zij.*

2a *Huidinfecties en verwondingen.* Daar zeker in 20 procent van de gevallen penicillineresistente staphylokokken stammen voorkomen, wordt geadviseerd hier gedurende drie tot vijf dagen erythromycine te geven, namelijk viermaal daags 1 tablet van 0,5 g of viermaal daags 0,5 g Orbenin per os.

2b *Keelontstekingen.* Hiervoor wordt gedurende tien dagen viermaal daags 250 mg Acipen-V gegeven.

2c *Otitis.* Hier kan gedurende vijf dagen viermaal daags 0,5 g ampicilline per os worden gegeven.

2d *Influenza.* (Alleen tijdens epidemie of endemie). Men geve gedurende vijf dagen erythromycine of Orbenin in de dosering zoals onder 2a voor huidinfecties en verwondingen is aangegeven.

2e *Andere ontstekingen.* Bij elke andere focale infectie waaruit sepsis kan ontstaan, moet antibacteriële therapie worden gegeven. Bij een bekend micro-organisme zal de therapie worden bepaald op grond van de gevoeligheid van het betreffende micro-organisme. Bij een onbekend micro-organisme overweeg men chloramfenicol, ampicilline of kanamycine.

In bijzondere gevallen gaarne overleg met de afdeling cardiologie. Telefoon 01710-47222, toestellen 3729 of 2031.

N.B. Penidural geeft alleen bescherming tegen een recidief van acuut reuma, maar biedt onvoldoende bescherming tegen bacteriële endocarditis. Ook sulfapreparaten geven onvoldoende bescherming.

Antistollingstherapie vormt een contra-indicatie voor intramusculaire injecties evenals voor chirurgische ingrepen, tandextracties enzovoort; meestal is kortdurende afremming met Konakion voldoende.

Indien patiënten antistollingstherapie hebben, geve men in plaats van penidural tweemaal daags 125 mg Acipen-V.

Reumaprofylaxe dient te worden gegeven tot vijftien jaar na de laatste reuma-aanval, maximaal tot het 50ste jaar.

Men dient ermede rekening te houden, dat elke antibiotische therapie de behoefte aan anticoagulantia niet onaanzienlijk kan doen veranderen. Bij het opstellen van een dergelijke therapie dient men dus de protrombintijd frequent te controleren.

De neurologische screening van de pasgeborene*

DOOR B. C. L. TOUWEN**

Waarom is neurologisch onderzoek van de pasgeborene noodzakelijk? Een gecompliceerde zwangerschap en een gecompliceerde bevalling geven een verhoogd risico op hersenbeschadiging. Kinderen die een dergelijke zwangerschap en/of

bevalling overleven, noemen wij risico-kinderen. Het is van belang bij deze risico-kinderen te kunnen differentiëren tussen het optimaal en niet-optimaal functioneren van het zenuwstelsel. Deze differentiatie is mogelijk door middel van het neurologische onderzoek van de pasgeborene. Het aantonen van een niet-optimaal functioneren van het zenuwstelsel op deze jonge leeftijd is zinvol, omdat in de laatste jaren meer en meer het inzicht groeit, dat zeer vroege fysiotherapie bij ce-

* Naar een voordracht, gehouden voor de Medische Voorzetschapsvergadering in Twente te Hengelo (Ov.) op 27 september 1968.

** Afdeling Ontwikkelings Neurologie, hoofd: Prof. Dr. H. F. R. Precht, Academisch Ziekenhuis, Groningen.