

- ³ Sipes JN, Thompson RL, Hook EW. Prophylaxis of infective endocarditis: a reevaluation. *Ann Rev Med* 1977; 28: 371-91.
- ⁴ LeFrock JL, Molavi A. Transient bacteremia associated with diagnostic and therapeutic procedures. *Compr Ther* 1982; 8: 65-71.
- ⁵ Eyck M van. Bacteremia after tonsillectomy and adenectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1976; 81: 242-3.
- ⁶ Fisher J, Gottdenker F. Transient bacteremia following tonsillectomy. *Experimental bacteriological and clinical studies. Laryngoscope* 1941; 51: 271-83.

- ⁷ Anonymus. Preventie van bacteriële endocarditis. *Hart Bulletin* 1987; 18: 75-7.
- ⁸ Brause BD. Infections associated with prosthetic joints. Ch 10. In: Schmid FR, ed. *Clinics in rheumatic diseases. Infectious arthritis. Vol 12.* Philadelphia: Saunders, 1986: 523-36.

Aanvaard op 18 september 1989

Oorspronkelijke stukken

Behandeling met Rheumajecta en Vasolastine van primaire fibromyalgie; resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek

J. W. G. JACOBS, J. J. RASKER, P. L. C. M. VAN RIEL, F. W. J. GRIBNAU EN L. B. A. VAN DE PUTTE

INLEIDING

Onder de term fibromyalgie (fibrositis) wordt verstaan een chronisch pijnsyndroom van het bewegingsapparaat, zonder artritis of aanwijzingen voor ontstekingsactiviteit. Behalve chronische pijn komen verscheidene andere, op zichzelf specifieke verschijnselen voor waaronder moeheid, slaapproblemen en niet uitgerust opstaan met gegeneraliseerde ochtendstijfheid. Pijn bij drukken op karakteristieke plaatsen, voornamelijk pees- en spieraanhechtingen (drukpunten), pleit ervoor dat het een specifiek syndroom betreft.^{1,2} De oorzaak van de klachten is mogelijk een gestoorde 'non-REM'-slaap; onvoldoende uitrusten tijdens de slaap ('nonrestorative sleep') kan leiden tot lichamelijke klachten met pijn en daardoor weer slaapproblemen.³ De vicieuze cirkel is dan rond. Het ziektebeeld wordt soms gezien bij aandoeningen van reumatische of niet-reumatische aard zoals reumatoïde artritis of hypothyreoïdie; men spreekt dan van secundaire fibromyalgie.⁴ Van primaire fibromyalgie wordt gesproken als er geen aandoening als oorzaak aangewezen kan worden.

Het preparaat Rheumajecta wordt toegepast bij reumatische aandoeningen waaronder fibromyalgie. Het zou gunstige invloed uitoefenen op collageen. Effect van de therapie, in het bijzonder afname van pijn, zou te verwachten zijn na 10 tot 20 dagen en zou toenemen met de duur van de therapie.⁵ Het middel wordt meestal samen met Vasolastine toegediend. Beide 'enzympreparaten', die sedert 1948 geproduceerd worden, worden gerekend tot de alternatieve behandelingswijzen. Vaso-

SAMENVATTING

Rheumajecta en Vasolastine (R en V) behoren tot de alternatieve behandelingswijzen en worden bij diverse reumatische aandoeningen zoals primaire fibromyalgie toegepast. In een dubbelblind gemodificeerd 'cross-over'-onderzoek werd gedurende 2 perioden van 3 maanden het effect van R en V-injecties vergeleken met dat van placebo bij 30 patiënten met primaire fibromyalgie. Er was geen verschil in effectiviteit aantoonbaar tussen R en V en placebo. Ernstige bijwerkingen deden zich niet voor. Toepassing van R en V bij primaire fibromyalgie is alleen dan aangewezen indien men niet meer effect beoogt dan van placebo.

lastine is geweigerd voor inschrijving in het Register van Verpakte Geneesmiddelen en Rheumajecta is nog niet beoordeeld.⁶ De door de fabrikant geclaimde enzymactiviteit wordt betwijfeld op grond van biochemische analyses.⁷

De preciese omvang van het gebruik van Rheumajecta en Vasolastine (R en V) in de reumatologie is onbekend, maar waarschijnlijk aanzienlijk.⁸ Tot op heden ontbreekt vergelijkend effectonderzoek voor dit indicatiegebied. De enige trial werd voortijdig afgebroken.⁹ Daarom besloten wij onderzoek te doen naar het effect van R en V bij patiënten met chronische reumatische aandoeningen. Dit artikel geeft de resultaten weer van ons onderzoek.

PATIËNTEN EN METHODE

Patiënten. Aan het onderzoek namen patiënten deel met primaire fibromyalgie gedurende een periode van ten minste 1 jaar en met ten minste 7 van de 14 drukpunten volgens Smythe.¹ Van het onderzoek werden uitgesloten patiënten die jonger waren dan 18 jaar en ouder dan 80 jaar, en bij wie een slechte algehele conditie en aanwijzingen voor secundaire fibromyalgie werden geconstateerd.

Medisch Spectrum Twente, afd. Reumatologie. Haaksbergerstraat 55, 7513 ER Enschede.

J. W. G. Jacobs en dr. J. J. Rasker, reumatologen.
Sint-Radboudziekenhuis, Kliniek voor Inwendige Ziekten, Nijmegen.
Dr. P. L. C. M. van Riel en prof. dr. L. B. A. van de Putte, reumatologen;
prof. dr. F. W. J. Gribnau, internist-farmacoloog.
Correspondentie-adres: J. W. G. Jacobs.

Methode. Het onderzoek is goedgekeurd door de Commissie Experimenteel Onderzoek met Mensen van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Na uitvoerige mondelinge en schriftelijke voorlichting werd mondeling 'informed consent' verkregen van elke patiënt.

Het betreft een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek, uitgevoerd in de periode van juni 1987 tot augustus 1988. Elke patiënt deed er 6 maanden aan mee. Bij onvoldoende subjectieve verbetering na 3 maanden bestond de mogelijkheid tot 'cross-over' ('gemodificeerde cross-over').¹⁰

Na uitgebreid algemeen intern en reumatologisch onderzoek, en na laboratoriumonderzoek werd binnen 3 weken begonnen met het onderzoek; poliklinische controles werden elke 4 weken verricht. Alle waarnemingen zijn gedaan door 1 arts. Het onderzoekprotocol werd ter beoordeling voorgelegd aan de fabrikant van R en V.

Medicatie. De enzympreparaten werden ter beschikking gesteld door de fabrikant: elk 2 ml per ampul. De placebo bestond uit een verdunde oplossing van riboflavinetriamfosfaat voor de kleur (0,02 mg/ml) en methionine voor de geur (40 mg/ml); de geur van de methionineoplossing was meer uitgesproken na sterilisatie door hitte. Er kon één soort placebo worden gebruikt (in twee soorten ampullen, identiek aan die van R en V), omdat de enzympreparaten nauwelijks van elkaar te onderscheiden zijn. Telkens na elke poliklinische controle werden ampullen aan de patiënten uitgereikt in de ziekenhuisapotheek aan de hand van de randomisatielijst. Randomisatie was verricht in blokken door de apotheker.

Gedurende de eerste maand van het onderzoek werden dagelijks, behalve op zaterdag en zondag, de beide ampullen met R en V of met placebo diep intramusculair toegediend en bij enkele patiënten diep subcutaan wegens pijn bij injecteren. Na de eerste maand werd 3 maal per week geïnjecteerd: op maandag, woensdag en vrijdag volgens de richtlijnen van de fabrikant. Na eventuele cross-over werd weer gedurende een maand 5 maal per week geïnjecteerd; daarna weer 3 maal per week.

De inhoud van de ampullen werd na opzuigen in 1 spuit door middel van 1 injectie in het bovenste buitenkwadrant van de gluteusspieren toegediend, meestal door een wijkverpleegkundige van de Kruisvereniging. Ongevenste symptomen en verschijnselen werden geregistreerd. Bij elke controle werd de gestandaardiseerde vraag gesteld: 'Hebt u last van de injecties gehad?'

Laboratoriumonderzoek. Bij elke poliklinische controle werden de BSE in het eerste uur, het bloedbeeld, de nier- en leverfunctietests bepaald, en werd de urine onderzocht op eiwit, reductie en sediment.

Uitkomstvariabelen. De ernst van klachten en symptomen werd geregistreerd met behulp van:

– Onderzoek van 14 drukpunten volgens Smythe.¹ De scores waren voor elke patiënt: 0: geen pijn, 1: bij navragen pijn, 2: spontane uiting van pijn of vertrekken van het gelaat, 3: terugtrekken bij druk op het drukpunt. Aldus kon de score in theorie variëren van 0 tot 42.

– Aantal ingenomen pijnstillers en (of) niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): gebruik

in de eerste 4 weken en in de laatste 4 weken van elk kwartaal.

– De pijnschaal en de schaal 'gezondheid' (een 'boxscale' met een range van 0 tot 10) van de Nederlandse 'arthritis impact measurement scales' (NAIMS),¹¹ een vertaalde en gevalideerde versie van de in de V.S. gebruikte vragenlijst.¹²

– De vragen over pijn uit de Enschedese fibromyalgievragenlijst (EFV), een uitgebreide versie van de vragenlijst volgens Campbell.¹³ (De NAIMS-vragenlijst en de EFV worden door de auteurs ter beschikking gesteld van de geïnteresseerde lezer.)

– Verschil in aantallen patiënten in R en V- en placebo-groep, na 3 maanden wisselend van medicatie wegens subjectief onvoldoende effect.

– De mening van patiënten over het effect van elk kwartaal therapie. Mogelijkheden waren: geen, lichte, matige of goede verbetering.

Statistiek. Verschil tussen gemiddelde waarden werd getoetst op significantie met t-toetsen of niet-parametrische toetsen (rangtekentoets van Wilcoxon, U-toets van Mann en Whitney), afhankelijk van de gegevens. De validiteit van de cross-over werd nagekeken volgens Hills en Armitage.¹⁴ De mening van patiënten in de cross-over-groep na een kwartaal therapie werd gemeten met de toets van McNemar; het verschil in aantal patiënten in de R en V- en de placebogroep deelnemend aan cross-over werd gemeten met de exacte toets van Fisher. Als niveau van significantie werd $p \leq 0,05$ aangenomen; er werd tweezijdig getoetst. Gebruikt is het computerprogramma 'Number Cruncher Statistical System'. In de volgende tekst wordt met 'significant' steeds statistisch significant en met de SD de standaarddeviatie bedoeld.

RESULTATEN

Aan het onderzoek namen 31 patiënten deel met primaire fibromyalgie, 29 vrouwen en 2 mannen. De gemiddelde leeftijd was 50 jaar (SD 11; uiterste waarden: 25; 73); de duur van de klachten bedroeg gemiddeld 13 jaar (SD 10; uiterste waarden: 2; 40). Van deze patiënten werden er 28 verwezen door 4 reumatologen, werd er 1 door de huisarts en 1 door een neuroloog gestuurd, en meldde 1 patiënt zich spontaan aan. Twee patiënten maakten het onderzoek niet af: 1 patiënte wegens lokale pijn na injecteren van R en V in het eerste kwartaal en 1 patiënte (tijdens het gebruik van placebo) in het tweede kwartaal wegens overspannenheid. Aldus konden de gegevens van 30 patiënten gebruikt worden voor de analyse van het eerste kwartaal. Eén van hen ontwikkelde tijdens het onderzoek hyperthyreoïdie waarvoor thyreostatica werden AZP toegediend; haar reumatische klachten verminderden niet.

Allereerst volgen de resultaten van de analyse van het eerste kwartaal als betrof het een parallelle studieopzet. De patiënten in de placebo- en de R en V-groep bleken goed overeen te komen aangaande leeftijd, duur van de aandoening en geslacht (tabel 1), en beginwaarden van uitkomstvariabelen (tabel 2). Na 12 weken injecties was geen significant verschil ontstaan tussen beide groepen (zie tabel 2).

TABEL 1. Gegevens van het eerste kwartaal behandeling van patiënten met primaire fibromyalgie met Rheumajecta en Vasolastine (R en V) of met placebo

<i>patiëntgegevens</i>	<i>R en V</i>	<i>placebo</i>
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	51 (6)	49 (14)
gemiddelde duur ziekte in jaren (SD)	10 (5)	16 (13)
aantal vrouwen	13	15
aantal mannen	1	1

Vergelijking van aantallen patiënten in de beide groepen die wegens subjectief onvoldoende effect besloten de andere ampullen te proberen na het eerste kwartaal therapie (cross-over), leverde het volgende op: 13 van de 16 patiënten behandeld met placebo wisselden en 10 van de 14 behandeld met R en V: een niet significant verschil. In zowel de R en V- als de placebogroep gingen 3 patiënten door met dezelfde ampullen wegens ten minste matige subjectieve verbetering.

De uitkomstvariabelen na een kwartaal R en V of placebo binnen de cross-over-groep (n = 23; gepaarde waarnemingen) werden ook getoetst op verschil. Geredeneerd werd dat patiënten met placebo in het eerste kwartaal wisselen van medicatie wegens onvoldoende effect, in het tweede kwartaal zouden kunnen verbeteren bij voldoende werkzaamheid van R en V. Patiënten met R en V in het eerste kwartaal daarentegen zouden het tweede kwartaal op placebo niet verbeteren of zelfs achteruitgaan. Toetsing van de variabelen na behandeling met placebo of met R en V leverde echter geen significante verschillen op (tabel 3). Er werd geen significant periode-effect of significante interactie tussen behandeling en periode (bijvoorbeeld door het 'carry-over'-effect) in de cross-over-groep vastgesteld.

Het subjectieve effect van elk kwartaal therapie bij de 23 patiënten uit de cross-over-groep was voor placebo als volgt: 19 patiënten zonder verbetering, 4 met lichte verbetering, geen met matige of goede verbetering; voor R en V: 14 zonder verbetering, 9 met lichte, geen met

TABEL 2. Uitkomstvariabelen aan het begin en aan het einde van het eerste kwartaal behandeling van 30 patiënten met primaire fibromyalgie met Rheumajecta en Vasolastine (R en V) of met placebo

<i>uitkomstvariabelen</i>	<i>range</i>	<i>optimum*</i>	<i>gemiddelde score (SD)</i>		<i>verschil**</i>	<i>p</i>
			<i>R en V</i>	<i>placebo</i>		
<i>aan het begin van het eerste kwartaal behandeling</i>						
drukpunten	0-42	0	21 (7)	23 (8)	-3 (-9/3)	0,35
tabletten***			37 (58)	49 (28)	-12 (-63/40)	0,61
pijn (NAIMS)	0-10	10	2,4 (1,6)	2,0 (1,0)	0,4 (-0,6/1,40)	0,39
pijn (EFV)	0-4	1	3,5 (0,5)	3,3 (0,6)	0,2 (-0,2/0,6)	0,35
gezondheid	0-10	10	4,6 (1,7)	4,0 (2,1)	0,6 (-0,9/2,1)	0,36
<i>aan het einde van het eerste kwartaal behandeling</i>						
drukpunten	0-42	0	19 (6)	21 (8)	-1 (-6/4)	0,56
tabletten***			28 (36)	45 (23)	-17 (-51/17)	0,30
pijn (NAIMS)	0-10	10	2,6 (1,8)	2,9 (2,2)	-0,2 (-1,7/1,3)	0,76
pijn (EFV)	1-4	1	3,4 (0,6)	3,2 (0,7)	0,2 (-0,3/0,7)	0,39
gezondheid	0-10	10	3,6 (1,9)	4,1 (2,1)	-0,5 (-2,0/1,1)	0,55

* Optimum: voor patiënten de beste situatie: géén last.

** Verschil met 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil.

*** Gemiddeld gebruik van analgetica per patiënt gedurende de eerste maand aan het begin en gedurende de derde maand aan het einde van de kwartaalbehandeling. De gegevens betreffen 9 patiënten in de R & V-groep en 7 patiënten in de placebo-groep (niet alle patiënten gebruikten pijnstillers).

NAIMS: Nederlandse 'arthritis impact measurement scales'; EFV: Enschedese fibromyalgievragenlijst.

TABEL 3. Vergelijking van uitkomstvariabelen na een kwartaal behandeling met Rheumajecta en Vasolastine (R en V) of met placebo van 23 patiënten die deelnamen aan 'cross-over'

<i>uitkomstvariabelen</i>	<i>range</i>	<i>optimum*</i>	<i>gemiddelde score (SD)</i>		<i>verschil**</i>	<i>p</i>
			<i>R en V</i>	<i>placebo</i>		
drukpunten	0-42	0	19 (6)	20 (6)	-1 (-3/2)	0,47
tabletten***			-2 (14)	-0,1 (13)	-2 (-14/10)	0,71
pijn (NAIMS)	0-10	10	2,4 (1,8)	2,1 (1,5)	0,3 (-0,9/0,2)	0,20
pijn (EFV)	1-4	1	3,4 (0,5)	3,5 (0,5)	-0,1 (-0,1/0,2)	0,44
gezondheid	0-10	10	3,8 (1,9)	3,6 (1,8)	0,2 (-0,3/0,8)	0,38

* Optimum: voor patiënten de beste situatie: géén last.

** Verschil met 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil.

*** Verschil in ingenomen analgetica: gemiddeld gebruik per patiënt in de derde maand minus het gebruik in de eerste maand (n = 16; niet alle patiënten gebruikten pijnstillers).

NAIMS: Nederlandse 'arthritis impact measurement scales'; EFV: Enschedese fibromyalgievragenlijst.

matige of goede verbetering. Dit is niet significant verschillend. Slechts 3 van de gehele groep patiënten vonden zich ten minste 'matig' verbeterd in de loop van het onderzoek. Deze patiënten waren 25, 48 en 59 jaar; de duur van de klachten was respectievelijk 4, 40 en 4 jaar. Eén patiënt verbeterde 'goed' met placebo; 2 patiënten voelden zich 'matig' verbeterd: de een kreeg placebo toegediend, de ander R en V. De verandering in pijn bij deze 3 patiënten (uitgedrukt als quotiënt van de totale range van elke variabele) was als volgt: drukpunten respectievelijk met 44, 35 en 19% verminderd, pijn (NAIMS) met 41, 45 en 14% afgenomen, pijn (EFV) met 20, 38 en 38% verminderd. Bijwerkingen bestonden uit branderige pijn na injecteren van in het bijzonder R en V, en volgens enkele patiënten een vieze smaak in de mond tijdens injecteren van R en V. Biochemische veranderingen werden niet waargenomen.

BESCHOUWING

Hoewel met 'case-histories' (in rapporten en in 1 publicatie) goede werkzaamheid van de combinatie R en V wordt geclaimd bij reumatische aandoeningen, werd in ons onderzoek geen verbetering bij patiënten met primaire fibromyalgie gezien en waren R en V niet effectiever dan placebo.⁴

Bewust zagen wij af van een zuivere parallele opzet of een cross-over-opzet van het onderzoek, hoewel deze uit statistisch oogpunt de voorkeur verdiend zouden hebben. Een parallele opzet zou betekend hebben dat de helft van de patiënten niet de (voor hen aantrekkelijke) 'alternatieve medicijnen' zou krijgen. Het geclaimde zeer langdurige effect van de enzympreparaten stond zuiver cross-over-onderzoek in de weg. Door alleen preparaten te wisselen als de patiënt een onvoldoende werkzaamheid ervoer, werd theoretisch de kans op carry-over-effect veel kleiner; het obligeert wisselen van ampullen ondanks eventuele goede werkzaamheid werd op deze wijze tevens vermeden. Een voordeel was bovendien dat cross-over wegens subjectief onvoldoende effect als uitkomstvariabele gebruikt kon worden.

Het kwalitatief en kwantitatief scoren van drukpunten werd ook in ander onderzoek toegepast.¹⁵ De gevoeligheid van de variabelen is dusdanig, dat aan het einde van het eerste kwartaal, om significant te zijn, minimaal een verschil tussen de R en V- en de placebogroep aanwezig had moeten zijn van 12-14% van de totale range wat betreft drukpunten, de twee pijnschalen en de schaal gezondheid. Binnen de cross-over-groep was voor deze variabelen een minimaal verschil van 5-6% vereist voor bereiken van significantie. De vastgestelde verschillen waren steeds kleiner behoudens bij de 3 patiënten die ten minste 'matig' verbeterden: de 3 variabelen voor vaststellen van pijn lieten bij hen een verbetering zien van ongeveer 30% van de totale range. Dit wijst op voldoende gevoeligheid van de variabelen en pleit tegen een type II-fout. Alleen het analgeticagebruik bleek als uitkomstvariabele niet goed bruikbaar: niet alle patiënten gebruikten pijnstillers en degenen die dat wel deden, namen verschillende soorten tabletten in. Hierdoor was sprake van een te grote spreiding.

Het blinde karakter van ons onderzoek werd onzes inziens afdoende gehandhaafd. Enkelen van hen die 2 soorten ampullen ontvingen, merkten verschil op; de mening van deze patiënten over de inhoud van de ampullen bleek echter voornamelijk te berusten op de subjectieve voorkeur voor een van beide soorten ampullen (bijvoorbeeld 'ik voel me met deze medicijnen iets beter, dus dit zullen de enzympreparaten wel zijn').

CONCLUSIES

Op grond van dit onderzoek concluderen wij dat er geen verbetering is na gebruik van R en V en geen verschil in effectiviteit tussen R en V en placebo bij patiënten met primaire fibromyalgie. Het lijkt ons waarschijnlijk dat bij enigerlei andere studieopzet van deze middelen wel statistisch significant, laat staan klinisch relevant therapegebonden effect naar voren komt.

Wij zijn dank verschuldigd aan allen die meewerkten aan dit onderzoek: allereerst aan de patiënten; verder aan de verpleegkundigen van Kruisvereniging afdeling Enschede-Haaksbergen (hoofd mw. A. Keus) en afdeling Twente (hoofd mw. M. Numan, arts) en alle huisartsen die hun medewerking verleenden; aan dr. W. Rutten, ziekenhuisapotheker, en zijn staf voor het vervaardigen van placebo-preparaten en toewijzen van de ampullen; de fabrikant dhr. G. H. van Leeuwen en de apotheker drs. R. A. J. A. Trommelen voor hun medewerking en het beschikbaar stellen van de enzympreparaten; dr. J. J. M. Festen, dr. M. W. M. Kruijsen en drs. J. C. M. Oostveen voor het verwijzen van patiënten.

Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door subsidie van de Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding.

SUMMARY

Treatment of primary fibromyalgia with Rheumajecta and Vasolastine; results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. - Rheumajecta and Vasolastine (R and V) are preparations belonging to complementary medicine. They are applied in rheumatic conditions such as primary fibromyalgia. In this double-blind, modified cross-over trial, the effect of R and V injections was compared with that of placebo over two periods of three months in 30 patients with primary fibromyalgia. No significant differences in effectiveness between R and V and placebo were seen. There were no serious side-effects. R and V are not indicated for primary fibromyalgia unless no more effect than that of placebo is intended.

LITERATUUR

- 1 Smythe H. 'Fibrositis' and other diffuse musculoskeletal syndromes. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1985; 481-9.
- 2 Wolfe F. The clinical syndrome of fibrositis. Am J Med 1986; 81 (Suppl 3A): 7-14.
- 3 Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. Am J Med 1986; 81 (Suppl 3A): 85-9.
- 4 Hench PK. Secondary fibrositis. Am J Med 1986; 81 (Suppl 3A): 60-2.
- 5 Leeuwen GH van. Compendium Enzymologicum. Soest: Enzymopharm research laboratorium, 1984.
- 6 Meulenhoff JS. Vasolastine: niet alleen miserabel. . . Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 2228-9.

- ⁷ Graaf-Hess AC de, Haaker H, Jarbandan T, et al. Measurements of activities in the enzyme therapy preparations, 'Rheumajecta', 'Coliacron' and 'Vasolastine'. Intern rapport. Wageningen: Landbouw Universiteit, 1976.
- ⁸ Dijk P van. Geneeswijzen in Nederland en Vlaanderen. 6th ed. Deventer: Ankh-Hermes, 1984.
- ⁹ Bird HA, Rhind VM, Wright V. Rheumajecta in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19: 60-1.
- ¹⁰ Paulus HE. The crossover study is not dead. In: Paulus HE, Ehrlich GE, Lindenlaub E, eds. *Controversies in the clinical evaluation of analgesic-anti-inflammatory-antirheumatic drugs*. Symposium Santa Barbara, USA, June 1st-4th, 1980. Stuttgart: Schattauer, 1981: 245-52.
- ¹¹ Taal E, Jacobs JWG, Seydel ER, Wiegman O, Rasker JJ. Evaluation of the Dutch Arthritis Impact Measurement Scales (DUTCH-AIMS) in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 487-91.
- ¹² Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, Dunaif R. The arthritis impact measurement scales. Further investigations of a health status measure. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1048-53.
- ¹³ Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. I. A 'blinded', controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 817-24.
- ¹⁴ Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 7-20.
- ¹⁵ Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1535-42.

Aanvaard op 13 november 1989

Preventie van wondinfectie na abdominale chirurgie

CHR. VAN DER WERKEN, L. P. S. STASSEN EN TH. J. M. V. VAN VROONHOVEN

INLEIDING

Wondinfecties, ook na abdominale chirurgie, hebben gewoonlijk ernstige gevolgen. Niet alleen omdat daarvoor een verhoging van kosten ontstaat, maar ook omdat een wondinfectie (a) voor een patiënt buitengewoon ongemakkelijk is, (b) de duur van het ziekenhuisverblijf verlengt, (c) de kans op het ontstaan van een wonddehiscentie of littekenbreuk verveelvoudigt en (d) nadelige invloed heeft op het uiteindelijke cosmetische resultaat van de wondgenezing.¹

De inmiddels klassieke studies van Cruse en Foord laten zien dat de kans op het ontstaan van een postoperatieve wondinfectie direct verband houdt met de graad van bacteriële contaminatie die zich tijdens de operatie voordoet.² Zonder specifieke maatregelen mogen bij 'schone' ingrepen vrijwel geen infecties worden gezien, in geval van lichte contaminatie varieert het te verwachten infectiepercentage van 5 tot 8, een getal dat oploopt via 15 tot 20 bij matige contaminatie tot 40 of meer in geval van sterke verontreiniging.^{2,3}

De waarde van parenteraal toegediende antimicrobiële middelen bij het voorkómen van postoperatieve wondinfecties na gastro-intestinale chirurgie is zowel experimenteel als in grote gecontroleerde klinische studies overduidelijk bewezen.⁴⁻¹⁰ Voorwaarde voor een goed resultaat is dat de weefselspiegels van de werkzame antimicrobiële middelen voldoende hoog zijn op het tijdstip van contaminatie, hetgeen kan worden bereikt als toediening tijdig preoperatief plaatsvindt.⁴ Het postoperatief voortzetten van deze profylaxe biedt geen voorde-

Zie ook het artikel op bl. 683.

SAMENVATTING

Preventie van wondinfecties na abdominale operaties waarbij van endogene bacteriële contaminatie sprake is, stoelt binnen de beschreven chirurgische afdeling op eenmalige preoperatieve toediening van antibiotica volgens een simpel, ook door verpleegkundigen goed hanteerbaar, schema (gebruik makend van een combinatie van amoxicilline, tobramycine of metronidazol) en een liberale toepassing van open-wondbehandeling. In de periode van 1 juli 1985 tot 1 juli 1986 werden 519 abdominale operaties, naar toenemende contaminatiegraad volgens de classificatie van de Amerikaanse National Research Council (NRC) oplopend van NRC-klassen II-IV, verricht. Bij 371 werd de wond gesloten (NRC-klasse II: 285; NRC-klasse III: 86). Bij 148 (40%) werd de wond met opzet opengelaten (NRC-klasse III: 51; NRC-klasse IV: 97). In de groep NRC-klasse II werden slechts 2 wondinfecties gezien. Er waren onder andere geen infecties bij 141 galblaas/weg-operaties, geen bij 46 maagresecties en slechts 1 bij 54 electieve colonresecties. In de groep NRC-klasse III met 86 gesloten wonden werden geen wondinfecties gezien. Alle 148 opengelaten wonden (NRC-klassen III en IV) genazen probleemloos, zonder belangrijke morbiditeit, verlenging van de opnameduur, of toename van het aantal poliklinische controlebezoeken; bovendien was het cosmetische resultaat goed. Met gebruikmaking van éénmalige, gericht toegediende antimicrobiële profylaxe in combinatie met op ruime indicatie uitgevoerde 'open-wond' behandeling lijken de postoperatieve wondinfecties na een laparotomie vrijwel onder controle.

len boven eenmalige toediening.⁹ In de groep met sterke verontreiniging schiet antimicrobiële profylaxe alléén te kort en blijven infectiepercentages met waarden rond 25 onacceptabel hoog.¹¹

Wij berichten in dit artikel over onze ervaring met 'open-wond'behandeling in combinatie met gerichte

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Postbus 90151, 5000 LC Tilburg.

Chr. van der Werken en prof.dr.Th.J.M.V. van Vroonhoven (thans: Academisch Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Utrecht), chirurgen; L.P.S. Stassen, assistent-geneeskundige.

Correspondentie-adres: Chr. van der Werken.