

dwingt tot krachtiger maatregelen wordt getracht het normale verloop te versnellen door diachylon- of ichthylzalf met een afsluitend verband, het verwijderen van necrotische stukken en het geven van eenvoudige antiseptische adviezen. Teleologisch gezien zouden nu ook de tijdens de ontsteking gevormde antistoffen een zo hoge titer moeten bereiken, dat recidieven abortief gaan verlopen. Helaas is dit geen regel en nu beginnen de therapeutische moeilijkheden. Men laat wassen met hexachloro- of andere antiseptische zeep of de was behandelen met kopersulfaatoplossingen; men geeft biergistpillen of richt zich op de verbetering van de algemene toestand, men laat huidgebieden met röntgenstralen behandelen of gebruikt stockvaccin of autovaccin en grijpt vooral niet als laatste, naar antibiotica. Ontegenzeggelijk oogsten deze behandelingen en combinaties ervan succes, maar er blijven gevallen over, die resistent blijken tegen elke therapie.

Haye maakt melding van proeven, verricht in het Manchester and Salford Hospital for Skin diseases, waarbij hij zestig gevallen van furunculose ten gevolge van stafylococcus aureus in drie groepen van elk twintig patiënten gedurende acht dagen respectievelijk behandelde met tetracycline, erythromycine en triacetyloleandromycine. Na 21 dagen waren er bij tetracyclinetherapie vier recidieven, bij erythromycine vijf en bij triacetyloleandromycine twee. Hij vermeldt daarbij, dat zich gedurende de proef in vier van de misluktingsgevallen resistentie ontwikkelde. Het lijkt er dus op, dat een aantal stam-

men een zeldzaam vermogen hebben ontwikkeld in korte tijd resistent te worden tegen elk antibioticum en dat een resistentiebepaling ter keuze van het te gebruiken antibioticum nog geen waarborg vormt voor een uiteindelijk gunstig therapeutisch resultaat. Het ziektebeeld furunculose, waarmee dit voortdurend recidiveren wordt aangeduid, is nooit duidelijk gedefinieerd voor zover het frequentie of tijdsduur betreft. Wel dringt zich de gedachte op, dat hieraan een insufficiëntie ten grondslag moet liggen met betrekking tot het adequaat aanmaken van specifieke antistoffen door het individu.

Elders in dit nummer wordt door *Tasman* en *Deveer* een uiteenzetting gegeven over een onderzoek in samenwerking met het Nederlands Huisartsen Genootschap naar de werkzaamheid van het door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid bereide stafylokokken-fosfaattoxide. Het lijkt niet uitgesloten, dat hiermee kan worden bereikt, dat de stafylokok in de toekomst mag worden gerekend tot de „less succesful microparasites of man!”

Bizzozero, E. en R. Leone (1947) *Dermatologica* (Basel) 94, 269.

Hare, R. en M. Ridley (1958) *Brit. med. J.* I, 69.

Haye, K. R. (1960) *Practitioner* 1105, 76.

Langmuir, A. D. e.a. (1958) *J. Amer. med. Ass.* 166, 1171.

Meyer-Rohn, Joh. (1959) *Derm.-Vener* II, 2, 1165.

Ruys, A. Ch. e.a. (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 806.

Tasman, A. en J. M. Deveer (1960) *huisarts en wetenschap*, 3, 375.

Urbach, E. (1946) *Skin diseases, nutrition and metabolism*. Grune en Stratton. New York.

## Over de behandeling van furunculose door middel van immunisatie met stafylokokken-fosfaattoxide

DOOR DR A. TASMAN\* EN J. M. DEVEER, HUISARTS TE UTRECHT

Het stafylokokkenvraagstuk, met name het vóórkomen, de gevolgen en de bestrijding van stafylokokkeninfecties is een wereldprobleem. Vooral door de ongebreidelde toepassing van penicilline en andere antibiotica is het vóórkomen van tegen antibiotica resistente stafylokokken tot zulk een omvang gestegen, dat men allerwegen en speciaal in de grote ziekenhuizen min of meer in een alarmtoestand is geraakt. Men kan dan ook bijna geen aflevering van een medisch tijdschrift opslaan, zonder hierin een publikatie over dit probleem aan te treffen. Wij willen hier niet nader ingaan op deze zijde van het stafylokokkenvraagstuk, doch slechts verwijzen naar het zeer geladen „Leading article” in de *Lancet* (1958).

Furunculose is een commensale infectie. Dat stafylo-

kokken, die bij ieder wel op de huid en slijmvliezen voorkomen, bij sommigen pathogeen worden en telkens weer furunkels veroorzaken, kan een gevolg zijn van verminderde weerstand van de patiënt of vermeerderde aanvalsdruk van het microörganisme. Bij dit evenwicht en zijn verbreking doen zich voor ons nog zeer vele vraagstukken voor.

Inzake het vóórkomen van furunculose in de huisartsenpraktijk moge verwezen worden naar het artikel van *Jens* elders in deze aflevering.

Bij de behandeling van de furunculose worden verschillende wegen gevolgd. Men zoekt meestal eerst naar de oorzaken van een algemene of lokale weerstandsvermindering. Men let op haarden, die de hoeveelheid stafylokokken op de huid kunnen beïnvloeden en die soms ook in de naaste omgeving hun basis kunnen vinden. Bij de verdere behandeling worden toegepast: diachylon, ichthyl, salicyl/diachylon, kopersulfaatoplossingen, biergist, hexa-

\* Hoofd van het laboratorium voor serum- en vaccinzuiivering van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht.

chlorofoenzepen, colloïdale zwavel, antibiotica enzovoort.

**Vaccinbehandeling.** Over de vaccinothérapie zijn de akten nog niet gesloten. Veelvuldig worden hiervan goede resultaten gemeld. In de loop der jaren zijn voor deze vaccinbehandeling verschillende preparaten ter beschikking gekomen, te weten:

- a *Autovaccins.* Deze autovaccins, bereid van de „eigen” ziekteverwekker van de patiënt, leveren vaak een opmerkelijk succes op. De relatief hoge prijs van het autovaccin en de langdurige behandeling van de patiënt (12 - 16 inspuitingen, verdeeld over een totaal tijdsbestek van ongeveer zes maanden) maken deze behandelingswijze echter tot een betrekkelijk kostbare en bezwaarlijk voor toepassing op grote schaal.
- b „*Stockvaccins*”. Diverse laboratoria, onder andere het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, brengen zogenaamde „stockvaccins” in de handel, bereid van verschillende in het verleden uit patiëntenmateriaal geïsoleerde stafylokokkenstammen. Hoewel deze vaccins dus polivalent, zijn, heeft men uiteraard geen zekerheid, dat zij een immuniteit verwekken tegen de „eigen” ziekteverwekker van de patiënt.
- c *Stafylokokkentoxoïde.* De voor de mens pathogene stafylokokkenstammen scheiden tijdens hun groei een aantal stofwisselingsprodukten af, die tezamen hun virulentie of ziekmakend vermogen bepalen. Hiervan zijn te noemen: Coagulase (Smith en Johnstone (1956), *Tager* en *Hales* (1947), *Tager* (1956), *Kikuth* en *Grün* (1957), *Elek* en *Conen* (1957), *Barber* en *Wildy* (1958));  $\alpha$ -,  $\beta$ - en  $\delta$ -toxine (zie onder) en leucocidine (*Panton* en *Valentine* (1929) en (1932), *Valentine* (1936), *Gladstone* en *Van Heyningen* (1957), *Johanowsky* (1958), *Towers* en *Gladstone* (1958) en *Parish* en *Cannon* (1960)). Het  $\delta$ -toxine en leucocidine zijn vermoedelijk identiek.

Aan het  $\alpha$ -toxine of hemolysine wordt allerwege een zeer grote betekenis toegekend (*Timmerman* (1942), *Faust* en *Etris* (1943), *Frappier* en *Sonea* (1956), *Sonea*, *Frappier* en *Borduas* (1956) *Schubert* en *Johanowsky* (1957), *Richou* en *Richou* (1957), *Richou*, *Kourilsky* en *Richou* (1957), *Hinton* en *Orr* (1957), *Schwabacher* en *Salesbury* (1958), *Dóbiás*, *Balló* (1958), *Dóbiás*, *Balló* en *Keményvári* (1958), *d'Antona* (1958) en *Parish* en *Cannon* (1960)).

Speciaal d'Antona heeft in een zeer uitvoerige studie gewezen op het belang van het door de stafylokokken geproduceerde  $\alpha$ -toxine (hemolysine) als ziekteverwekkend agens bij tal van stafylokokken-aandoeningen, onder meer furunculose. Een zeer belangrijk element in de therapeutische beïnvloeding van deze processen zou gelegen zijn in het verwekken van antitoxische immuniteit, speciaal tegen dit  $\alpha$ -toxine gericht.

Reeds vele jaren is het stafylokokkentoxoïde als zodanig in gebruik (zie onder andere *Tasman* en *Van*

*der Slot* (1953)). Het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid stelt hiervoor beschikbaar zogenaamd „ruw”, ongezuiverd stafylokokkentoxoïde, waarvan verschillende verdunningen in opklimmende sterkte bij de patiënt worden ingespoten en waardoor een goede antitoxische immuniteit wordt verkregen. De resultaten van deze behandelingswijze zijn echter niet onverdeeld gunstig. Weliswaar wordt in een aantal gevallen een genezing van de furunculose bereikt, doch de behandeling is betrekkelijk tijdrovend (zeven inspuitingen), terwijl bij vele patiënten als onmiddellijk gevolg van deze toxoïde-injecties vaak heftige lokale en soms algemene reacties optreden. Volgens d'Antona zouden deze het gevolg zijn van een sensibilisatie van de patiënt ten opzichte van het toxoïdeantigeen tengevolge van de bestaande en te bestrijden furunculose. Bij de behandeling met het toxoïde zou men dit feit hebben te accepteren en door een voorzichtige en langdurige toxoïdetherapie de patiënt kunnen desensibiliseren en tevens de reeds genoemde zo belangrijke antitoxische immuniteit verwekken.

Enige jaren geleden publiceerden *Tasman*, *Brandwijk*, *Marseille*, *van Ramshorst* en *van der Slot* (1952) een studie, waarin de zuivering van dit „ruwe” stafylokokkentoxoïde werd beschreven. Het gezuiverde produkt werd — evenals dit door difterie- en tetanustoxoïde geschiedt — aan aluminiumfosfaat geadsorbeerd, waardoor het stafylokokkenfosfaat-toxoïde ontstond („Stafylokokken-P.T.”). Na uitvoerige proeven op dieren werd dit preparaat bij een aantal vrijwilligers ingespoten. Ongewenste lokale en algemene reacties werden niet waargenomen, terwijl bij alle proefpersonen een zeer duidelijke stijging van de antitoxinetiters optrad.

Uit een (niet gepubliceerd) onderzoek in het St. Joseph ziekenhuis te Heerlen\* is komen vast te staan, dat dit Stafylokokken-P.T. waarschijnlijk een therapeutische werkzaamheid bezit ten aanzien van stafylokokken-aandoeningen, met name tegen furunculose. Ter illustratie hiervan moge uit het hierop betrekking hebbende rapport de volgende tabel worden overgenomen, omvattende patiënten die bij het begin van het onderzoek furunkels vertoonden.

Bij het begin van het onderzoek furunkels.

Totaal aantal patiënten 6 + 7 = 13	Injectievloëistof: Stafylokokken-P.T	Injectievloëistof: placebo
Tijdens de waarneming:		
wel furunkels . . . . .	1	4
geen furunkels . . . . .	6	2
Totaal . . . . .	7	6

Hoewel zeer „suggestief”, zijn deze cijfers statistisch juist niet significant (95 procent vertrouwensinterval).

Bovengenoemde resultaten werden via een „dubbel blinde” proef verkregen.

\* Medewerkenden aan dit onderzoek waren Dr A. Tasman, Dr H. H. Cohen, L. Smith, H. H. Lindeboom, Dr A. Beuwkes, Dr Th. J. van Sante, R. A. Verhille, Dr J. J. Omers en H. Kahman.

Bovendien werd gezocht naar een verband tussen het al dan niet vóórkomen van furunkels en de antitoxinetiter der patiëntensera. Hoewel eveneens niet significant, werd inderdaad een aanwijzing voor een dergelijk verband gevonden. Uit het verkregen cijfermateriaal kon worden berekend, dat een antitoxinetiter van 1,8 - 2,0 AE/ml bloedserum ongeveer de grens zou kunnen zijn, waarboven geen furunkels zouden optreden.

Het komt ons nu uitermate gewenst voor, de therapeutische werkzaamheid van dit Stafylokokken-P.T. aan een groter materiaal van patiënten, eveneens volgens een „dubbel blinde”-proef te toetsen. Aangezien in iedere huisartsenpraktijk lijders aan furunculose onder behandeling komen, zal dit door een samenwerking van het Nederlands Huisartsen Genootschap en het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid kunnen geschieden.

#### *Doel en opzet van het onderzoek*

De bedoeling van het onderzoek is dus, in een „dubbel-blinde”-proef na te gaan of de toepassing van Stafylokokken-P.T. als therapeuticum bij furunculose zinvol is. Voor de gang van dit onderzoek bleek het noodzakelijk de begrippen furunculose en zijn recidieven scherp te omschrijven. Naast de toe te passen vaccinothérapie werden richtlijnen voor de behandeling opgesteld. Bijzonderheden hierover zullen de deelnemers te zijner tijd worden medegedeeld.

De medewerkers aan dit onderzoek ontvangen een aantal genummerde flesjes, waarvan een deel het reeds eerder genoemde Stafylokokken-P.T. bevat, de rest slechts gevuld is met placebo. De nummering van deze flesjes is door loting vastgesteld. De code is aan geen der onderzoekers bekend en bevindt zich in het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. De decoding volgt pas nadat alle klinische en serologische gegevens zijn verzameld en het onderzoek experimenteel is afgesloten. Het ligt in de bedoeling de patiënten klinisch en serologisch (antitoxinetiter) gedurende een jaar minstens zesmaal te onderzoeken. Bij elk onderzoek wordt een bloedmonster genomen ter bepaling van de antitoxinetiter en volgens de voorschriften vaccinothérapie toegepast. De uitslagen van deze antitoxinebepalingen worden aan de medewerkers niet medegedeeld, omdat uit de hoogte van de gevonden titers valt af te leiden of de patiënt de entstof (Stafylokokken-P.T.) of het placebo heeft gekregen. Op deze wijze wordt voorkomen, dat de arts bij zijn klinische beoordeling wordt beïnvloed.

Op de behandelingskaarten worden door de arts alle klinische gegevens genoteerd. Na afsluiting van het onderzoek worden zij naar het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid gezonden. Hier vult men de serologische gegevens in en bewerkt de resultaten statistisch.

Het is een bekend feit, dat furunculose vaak recidiveert. Indien de te onderzoeken entstof (Stafylokokken-P.T.) inderdaad therapeutisch werkzaam is, zal het aantal der recidieven verminderen, respectieve-

lijk zal de tijdsduur tussen de verschillende recidieven langer worden. Van het placebo kan dit uiteraard niet worden verwacht. Treedt een recidief op, dan wordt dit als een nieuw geval van furunculose bij dezelfde patiënt beschouwd. De patiënt ontvangt dan opnieuw twee injecties uit hetzelfde flesje, als waaruit de eerste injecties werden gegeven en wordt verder klinisch gevolgd. Treedt een tweede recidief op, dan geschiedt hetzelfde als voor het eerste recidief werd beschreven.

Het is niet onwaarschijnlijk, dat de artsen-medewerkers na zekere tijd zullen bemerken, dat „het flesje x beter helpt dan flesje y” (verschillend genummerde flesjes). Met andere woorden, waarschijnlijk zullen zij te zijner tijd zien, dat bepaalde patiënten beter reageren dan anderen. Dit kan het gevolg zijn van het feit dat de eerstgenoemden met Stafylokokken P.T. werden behandeld (aan de arts formeel niet bekend), terwijl de minder goed reagerenden met het placebo werden behandeld. Er kan dus een moment komen, dat de arts het voor een speciale patiënt, die „niet goed reageert”, niet langer verantwoord vindt, hem de „echte” entstof te onthouden. Iedere arts, die een patiënt met twee recidieven met zijn eigen entstof (bedoeld is telkens de injectie uit hetzelfde genummerde entstofflesje) zonder merkbaar succes heeft ingespoten, kan voor deze patiënt bij het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht Stafylokokken-P.T. aanvragen en hem daarmee behandelen. In deze gevallen wordt bij de patiënt na het tweede recidief dus met zekerheid Stafylokokken-P.T. toegepast. Hetzelfde kan geschieden, indien de patiënt ondanks twee (of meer) entstof-injecties langer dan acht weken ononderbroken aan furunculose lijdende blijft. Ook in dit geval zal op verzoek van de arts op Stafylokokken-P.T. kunnen worden overgeschakeld. Op deze wijze wordt bereikt, dat aan alle eisen van de medische ethiek wordt voldaan. Ook de resultaten na de overschakeling op de „echte” entstof zijn voor de interpretatie van dit onderzoek voor de statisticus van groot belang.

Uit het hierboven medegedeelde zal het duidelijk zijn, dat in het voorgenomen onderzoek slechts één factor nader in beschouwing wordt genomen, namelijk de antitoxische immuniteit ten opzichte van  $\alpha$ -toxine. De methodieken om ook andere antigeen-antistofcombinaties, bijvoorbeeld leucocidine - antileucocidine, nader te onderzoeken, zijn nog niet voldoende ontwikkeld om een dergelijk onderzoek zinvol te doen zijn. Bovendien, het werd in de inleiding reeds betoogd, is het stafylokokkenvraagstuk zeer ingewikkeld. Het al dan niet optreden van furunculose zal, behalve door de reeds genoemde factoren, mede beïnvloed worden door een aantal bijkomstige omstandigheden, zoals de persoonlijke hygiëne van de patiënt en van zijn naaste omgeving, het al of niet voorkomen van furunculose in het gezin, de omstandigheden, waaronder de patiënt zijn beroep uitoefent (mijnwerkers bijvoorbeeld zijn zeer vatbaar voor furunculose *Ruys, Beeuwkes, Koopmans*

en Siebinga-Mulder, (1958)) enz. Hoewel zij alle ongetwijfeld hun betekenis hebben, zijn zij voor een nauwkeurig onderzoek praktisch „ongrijpbaar”. Men kan slechts hopen, dat deze factoren over het gehele materiaal min of meer gelijkelijk verdeeld zullen zijn.

Juli 1960.

#### SUMMARY

*After a brief discussion of the staphylococcus problem the authors describe the essentials of a field trial to test in general practice the value of a new vaccine against furunculosis, the Staphylococcal Phosphate Toxoid (Staphylococcal P.T.). This field trial will be executed by the Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, Holland, in collaboration with general practitioners, members of the Nederlands Huisartsen Genootschap. It will be set up completely as a double-blind experiment, using a suitable placebo against the Staphylococcal P.T. to be tested.*

*Besides clinical observations of the patients to be treated with either the Staphylococcal P.T. or the placebo, blood samples will be taken from them at suitable times and examined at the Rijks Instituut voor de Volksgezondheid for their  $\alpha$ -antitoxin content. The outcome of these antitoxin determinations will not be communicated to the general practitioners performing the clinical observations of their patients, so as not to bias them in respect to their judgment, only after the field trial has been finished these quantitative results will be combined with the clinical observations.*

d'Antona, D. (1958) Compt. Rend. 4e Congrès Intern. de Standard. Biol. Bruxelles, 1.

Barber, M. en P. Wildy (1958) J. gen. Microbiol. 18, 92.

Dóbiás, G. en T. Balló (1958) Z. Immun.-Forsch. 116, 372.

Dóbiás G., T. Balló en J. Keményvári (1958) Z. Immun.-Forsch 116, 385.

Elek, S. D. en P. E. Conen (1957) Brit. J. exp. Pathol. 38, 573.

Faust, F. B. en S. Etris (1943) J. Immunol. 46, 315.

Frappier, A. en S. Sonea (1956) Canad. J. Microbiol. 2, 271.

Gladstone, G. P. en W. E. van Heyningen (1957) Brit. J. exp. Path. 38, 123.

Hinton, N. A. en J. H. Orr (1957) J. Lab. clin. Med. 50, 901.

Jens, P. A. (1960) huisarts en wetenschap 3, 373.

Johanowsky, J. (1958) Z. Immun.-Forsch 116, 318.

Kikuth, W. en L. Grün (1957) Dtsch. med. Wschr. 82, 549.

Leading Article, (1958) Lancet I, 1055; (1958) J. Amer. med. Ass. 166, 1177.

Panton, P. N. en F. C. O. Valentine (1929) Brit. J. exp. Path. 10, 257.

Panton, P. N. en F. C. O. Valentine (1932) Lancet I, 506.

Parish, H. J. en D. A. Cannon (1960) Brit. med. J. I, 743.

Richou, R., R. Kowilsky en H. Richou (1957) Rev. Immunol. 21, 153.

Richou, R. en H. Richou (1957) Rev. Immunol. 21, 144.

Ruys, A. Ch., H. Beeuwkes, K. R. Koopmans en J. Siebinga-Mulder (1958) Ned. T. Geneesk. 102, 806.

Schubert, J. en J. Johanowsky (1957) Cas. Lék. ces. 4, 9.

Sonea, S., A. Frappier en A. Borduas (1956) Un. méd. Can. 85, 1028.

Schwabacher, H. en A. J. Salesbury (1958) J. clin. Path. 11, 417.

Tager, M. (1956) Ann. N. Y. Acad. Sci. 65, 109.

Tager, M. en H. B. Hales (1947) Yale J. Biol. Med. 20, 41.

Tasman, A., A. C. Brandwijk, A. Marseille, J. D. van Ramshorst en J. van der Slot (1952) Antonie van Leeuwenhoek 18, 336.

Tasman, A. en J. van der Slot (1953) Antonie van Leeuwenhoek 19, 256.

Timmerman, W. Aeg. (1942) Antonie v. Leeuwenhoek 8, 41.

Towers, A. G. en G. P. Gladstone (1958) Lancet II, 1192.

## SPOEDEISENDE GEVALLEN IN DE ALGEMENE PRAKTIJK (196)

### Apoplexia cerebri (2)

DOOR DR H. VERBIEST TE UTRECHT

In het eerste artikel\* werd uiteengezet, hoe in de loop der tijden de benaming apoplexia cerebri aan betekenis heeft ingeboet. De bespreking van de klinische verschijningsvormen in dit artikel zal worden gewijd aan het plotseling of althans snel ontstaan van neurologische uitvalsverschijnselen tengevolge van een ziekelijke aandoening van de bloedvaten der hersenen. Op de lijst van cerebrovasculaire aandoeningen, die werd opgesteld door een Amerikaans comité onder voorzitterschap van Clark Millikan, komen 76 typen voor.

Elk van deze aandoeningen kan tot verschillende neurologische symptomenbeelden leiden, afhankelijk van: de snelheid of intensiteit, waarmede het proces zich voltrekt; de plaats, waar het zich ontwikkelt; de invloed van de aandoening op andere organen in het lichaam. Buitendien zijn bepaalde van het ziekelijke proces onafhankelijke factoren

van invloed zoals: de leeftijd van de patiënt, de individuele variatie van de vascularisatie der hersenen, tijdelijke stoornissen in de oxygenatie, zoals deze kunnen voorkomen bij pneumonie, anesthesie enzovoort en passagere arteriële hypotensie bijvoorbeeld bij gastroenteritis, myocardinfarct, galblaaslijden of traumatische shock. De variatie in de individuele anatomie van de vascularisatie der hersenen speelt een zeer belangrijke rol. Ook als het jeugdige personen betreft kan een unilaterale afsluiting van een a. carotis bij de een ernstige neurologische stoornissen geven, terwijl zelfs een afsluiting van beide carotiden bij de ander veel geringer symptomen geeft. Dit verschil in symptomatologie hangt af van de aanleg en het kaliber van de anastomosen. Het is mogelijk, dat een totale trombotische afsluiting van één a. carotis int. plaats heeft gevonden zonder belangrijke klinische verschijnselen te geven, zodat de behandelend arts volkomen onkundig van dit gebeuren is gebleven. Indien dan een afsluiting

\* (1960) huisarts en wetenschap 3, 340