

huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

Resultaten van het onderzoek naar de effectiviteit van de simultaan-enting tegen tetanus

DOOR DR F. J. A. HUYGEN*, HUISARTS TE LENT EN DR A. TASMAN**

Inleiding. In juli 1958 verscheen in „huisarts en wetenschap” een oproep van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek zich aan te melden als deelnemer aan een onderzoek over immunisatie tegen tetanus. Hierop is door een voldoende aantal huisartsen geantwoord. Met deze deelnemers is het onderzoek eind 1958 begonnen. Begin 1960 bleek er voldoende materiaal te zijn verzameld om conclusies te kunnen trekken, zodat het onderzoek werd afgesloten. Op het N.H.G.-congres 1960 werden, in de vorm van een panel-discussie, reeds voorlopige mededelingen gedaan over dit onderzoek. De uitkomsten zijn thans volledig verzameld en statistisch bewerkt. In dit artikel worden deze resultaten nu medegedeeld.

Probleemstelling. Wij (Huygen en Tasman - 1958) hebben in „huisarts en wetenschap” reeds gewezen op de wenselijkheid patiënten, die met dierlijk serum zijn ingespoten, actief tegen tetanus (en bij voorkeur ook tegen difterie) te immuniseren). Hiertoe werden de volgende argumenten aangevoerd:

- 1 Toediening van dierlijk serum kan de patiënt sensibiliseren, zodat bij een latere toediening van serum van dezelfde diersoort een ernstige anafylactische shock kan optreden;
- 2 de patiënt kan antistoffen tegen het ingespoten antitoxine vormen, die later toegediend antitoxine spoedig onwerkzaam maken.

Hieraan kunnen we nog toevoegen, dat

- 3 patiënten, die tetanus hebben gehad (en daarbij

* Namens de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

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

meestal met grote doses antitetanusserum zijn behandeld) blijken meestal geen spoor van immuniteit tegenover deze ziekte te vertonen (Seibold en Bachmann - 1955, Regamey e.a. - 1955, Eckmann en Bisaz - 1956, en Tasman - 1959).

Op grond van deze argumenten verdient het dus aanbeveling patiënten, die met antitetanusserum worden ingespoten, direct in aansluiting hieraan actief tegen tetanus te immuniseren. In Nederland geschiedt deze immunisatie door middel van twee intramusculaire injecties van 0,5 ml tetanusfosfaat-toxoïde met één maand tussentijd. In het vorige artikel is erop gewezen, dat de meningen erover verdeeld zijn, of men de eerste entstofinjectie tegelijkertijd met het serum kan toedienen of dat men hiermede moet wachten tot dit antitoxine uit de circulatie is verdwenen. Theoretisch kan men namelijk verwachten, dat de totstandkoming van een actieve immuniteit door het tegelijkertijd aanwezige antitoxine kan worden belemmerd. Desalniettemin heeft een aantal auteurs deze simultaanenting aanbevolen (Gold en Bachers - 1943, Regamey - 1955, Hübner - 1958, Fisher - 1956, Eckmann - 1958, Klingenberg en Maresch - 1958), door sommigen onder het voorbehoud dat de antitoxinedosis niet te hoog mag zijn (Philipson - 1959, Edsall - 1959).

Anderen ontraden deze handelwijze (Otten en Henneman - 1940, Ramon - 1940, Downie c.s. - 1941, Cooke en Jones - 1943, Parish c.s. - 1957, Hennicke - 1957, Fulford - 1960). Het is duidelijk dat aan een simultaanenting verschillende praktische voordelen zijn verbonden. Wij zullen op deze voordelen in onze beschouwing terugkomen.

Doelstelling. Het doel van dit onderzoek was antwoord te kunnen geven op de vraag, of met de si-

multaanenting verantwoorde resultaten zouden kunnen worden bereikt bij de tetanusprofylaxe.

Uitvoering. Het onderzoek werd opgezet en uitgevoerd in een samenwerking tussen de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap en het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. Namens het Genootschap namen de volgende huisartsen deel aan de uitvoering: B. de Beer, Dr H. de Boer, Dr R. S. ten Cate, J. de Clerq-Zubli, W. Fokkens, A. Fuldauer, G. J. Heringa, A. Hofmans, Dr F. J. A. Huygen, I. Ph. L. Koperberg, M. S. Polak, Dr J. R. van Reekem, F. Schreuder en E. van Westreenen.

De statistische bewerking van dit onderzoek werd uitgevoerd door de Nederlandse Stichting voor Statistiek te 's-Gravenhage.

Wijze van onderzoek. Een dergelijk onderzoek is niet bij vrijwilligers uit te voeren, daar het ethisch niet toelaatbaar is te achten hen zonder dringende reden dierlijk serum in te spuiten met het hieraan verbonden risico van het ontstaan van sensibilisatie. Daarom werd uitgegaan van patiënten, bij wie de behandelende medicus het in verband met opgelopen verwondingen toch reeds wenselijk achtte profylactisch antitetanusserum in te spuiten. De proefpersonen mochten slechts in het onderzoek worden betrokken wanneer zij nimmer tevoren tegen tetanus waren ingeënt. In de volgorde waarin zij ter behandeling kwamen, werden zij alternerend bij een van de volgende drie groepen ingedeeld:

Groep I: seruminspuiting en eerste enting wel gelijktijdig, doch in verschillende spiergroepen (s, e).
Groep II: intramusculaire inspuiting van serum en entstof, gemengd in dezelfde spuit (s+e).

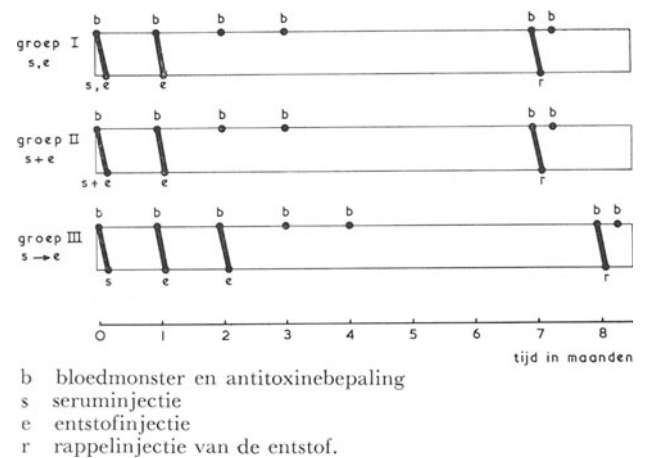
Groep III: eerste entstoftoediening pas één maand na de serumtoediening (s→e).

Een maand na de eerste entstofinjectie kregen alle patiënten de tweede entstofinjectie, zes maanden na deze tweede injectie kregen alle patiënten een derde dosis entstof. Dit laatste geschiedde om tweeërlei redenen. In de eerste plaats als veiligheidsmaatregel teneinde er zeker van te zijn dat alle proefpersonen voldoende werden geïmmuniseerd. In de tweede plaats gaf ons dit de mogelijkheid uit de hierop volgende stijging van de titer van de antilichamen de graad van immuniteit te meten.

De termijn van een half jaar tussen tweede en derde entstofinjectie was met opzet zo lang gekozen, daar gegevens uit de literatuur, betreffende analoge onderzoeken over immunisatie tegen difterie reden gaven te veronderstellen, dat eventueel aanvankelijk optredende verschillen tussen de drie groepen, na verloop van tijd zouden kunnen verminderen of verdwijnen. Vóór de serumtoediening en op gezette tijden daarna, werd van alle patiënten bloed afgenomen ter bepaling van het tetanusantitoxinegehalte. De tijdstippen, waarop de seruminspuitingen, entingen en bloedafname werden verricht, kan men aflezen uit *figuur 1*. Van een aantal patiënten (50) werd bovendien twee weken na de seruminjectie een bloedmonster afgenomen ter con-

figuur 1

BEHANDELINGS-SCHEMA



trole van de door de seruminjectie teweeggebrachte passieve immuniteit. Als serum werd enzymatisch gezuiverd serum antitetanicum equinum intramusculair ingespoten, op enkele uitzonderingen na in de dosis van 1500 AE. De gebruikte entstof was tetanusfosfaattoxide. De dosis bedroeg 0,5 ml. Zowel serum als entstof waren afkomstig van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. Daar werden de antitoxinebepalingen verricht (voor de uitvoering van deze laatste moge worden verwezen naar de publikatie van Wilkens en Tasman - 1959).

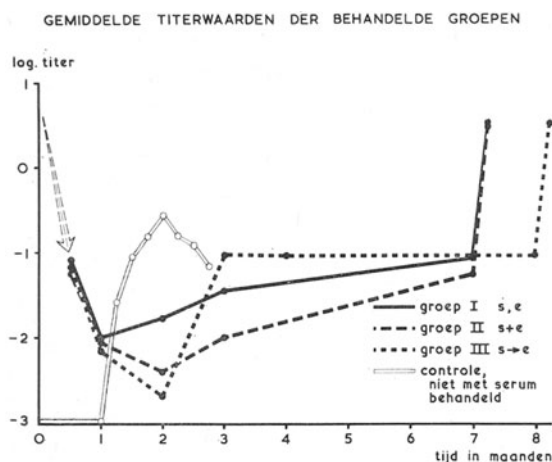
(Basis)materiaal. In totaal zijn 172 patiënten in het onderzoek betrokken. Een aantal van hen bleek in het bloed, dat vóór de seruminjectie werd afgenomen, reeds een aantoonbare hoeveelheid antitoxine te hebben, zodat zij toch reeds eerder geïmmuniseerd moeten zijn geweest. De waarnemingen bij deze patiënten zijn bij de analyse in eerste instantie buiten beschouwing gelaten. Verdeeld over de drie groepen bleven de volgende aantallen patiënten over:

Groep I (s, e) 57 — 5 = 52
Groep II (s+e) 60 — 9 = 51
Groep III (s→e) 55 — 5 = 50

Voor elk van de in het onderzoek opgenomen punten van het tijdschema werd van de gevonden titerwaarden het meetkundige gemiddelde bepaald. De nauwkeurigheidsmarge van een gemiddelde titerwaarde bleek circa 30 procent van de titerwaarde te bedragen (P 0,05).

Resultaten. In *figuur 2* zijn de resultaten grafisch weergegeven. Vooreerst zij opgemerkt dat de passieve immuniteit ten gevolge van het ingespoten serum (waarvan de hoogte direct na de inspuiting niet werd gemeten) geleidelijk afneemt en na ongeveer twee maanden praktisch is verdwenen. Actieve immuniteit kan eerst een maand na de tweede entstofinjectie aan de dag treden. De in deze figuur ter illustratie tevens opgenomen curve van het beloop der titerwaarde van actief tegen tetanus geïmmuniseerde controlepersonen, die niet met serum werden

figuur 2



ingespoten, is gebaseerd op een onderzoek van *Tasman, Bangma en Smith* (1961).

Uit beschouwing van figuur 2 blijkt, dat bij behandelingswijze I (serum en entstof gelijktijdig, doch ruimtelijk gescheiden) de titerwaarde eerst daalt, doch dat na de eerste maand de actieve immuniteit de passieve gaat overheersen. Na twee maanden heeft namelijk een duidelijke stijging van de titerwaarde plaatsgevonden.

Bij behandelingswijze II (entstof en serum gelijktijdig en gemengd ingespoten, waarbij in dit mengsel antigeen en antistof vermoedelijk op elkaar inwerken) is na een maand de titerwaarde teruggegaan tot ongeveer hetzelfde niveau als bij groep I, doch bij groep II blijft de daling voortgaan tot twee maanden na de aanvang van de behandeling. Daarna loopt de titerwaarde (door actieve immuniteit) weer op. Deze waarde blijft echter steeds onder het niveau van groep I.

Behandelingswijze III (eerste entstofinjectie pas een maand na de serumtoediening) geeft een ander beeld te zien. Een maand na de serumtoediening is de passieve immuniteit teruggegaan tot iets beneden het niveau van groep I en II. Een maand later is de (passieve) immuniteit nog verder gezakt en tot vrijwel nihil gedaald. Daarna (na de tweede entstofinjectie) loopt de titerwaarde zeer snel omhoog (ongeveer te vergelijken met de niet met serum behandelde controlegroep) tot een niveau dat bij de groepen I en II pas na zeven maanden wordt bereikt. Aan het eind van het halve jaar na de tweede entstofinjectie (waarvan de hoogte direct na de inspuiting niet werd gemeten) blijken de gemiddelde titerwaarden van de drie groepen weinig uiteen te lopen. De reactie op de rappelinjectie is bij alle drie groepen ongeveer gelijk, namelijk een zeer sterke stijging van de titer een week later, tot een niveau van ruim 3 AE/ml.

De verschillen in beloop van de gemiddelde titerwaarden tussen de drie behandelingswijzen kunnen ook op een andere wijze grafisch worden voorgesteld door uit te gaan van het zogenaamde beschermingsniveau. Hieronder verstaat men de antitoxinetiter, welke een bescherming zou verlenen tegen de ge-

VAN DE REDACTIECOMMISSIE

Met de in dit nummer opgenomen publikatie van Huygen en Tasman „De resultaten van het onderzoek naar de effectiviteit van de simultaanenting tegen tetanus”, wordt het *eerste* onderzoek afgesloten, waarvan men vrijelijk kan aannemen, dat het mede dankzij het Nederlands Huisartsen Genootschap tot stand is gekomen. Deze bewering wekt mogelijk de indruk aanmatigend te zijn, maar wil slechts tot uitdrukking brengen, dat bij het afsluiten van dit onderzoek een ogenblik bezinning past, waarbij met voldoening kan worden vastgesteld, dat de Nederlandse huisartsen een wetenschappelijke vereniging hebben, op welker leden met succes een beroep kan worden gedaan mede te werken aan een dergelijk onderzoek. Het afsluiten van dit onderzoek geeft dan ook aanleiding te getuigen van dankbaarheid jegens het Genootschap.

Uit de bereidheid op grote schaal deel te nemen aan verschillende onderzoeken (verloskunde-, abortus-, furunculose- en tonsillitis-onderzoek) blijkt duidelijk, welk een groot potentieel aan onderzoekers in het Genootschap aanwezig is en ieder lid zal dan ook worden gestimuleerd door het verslag van dit onderzoek en hierin tevens een hernieuwd bewijs zien van de grote mogelijkheden, welke het Genootschap biedt tot het doen van medisch wetenschappelijk onderzoek in het algemeen en van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de huisartsgeneeskunde in het bijzonder.

Evenals de eenling huisarts-onderzoeker veelal is beperkt in zijn mogelijkheden — bijvoorbeeld door limitering van het materiaal — en daardoor is aangewezen op de medewerking van collegae, is ook het Genootschap vaak afhankelijk van de steun en hulp van anderen, zoals de Gezondheidsorganisatie T.N.O., het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde, het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, de farmaceutische industrie, enzovoort.

De gezamenlijke publikatie van Huygen (namens de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap) en Tasman (namens het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid) geeft duidelijk blijk van de doelmatigheid van deze samenwerking. H.

volgen van een eventuele besmetting met tetanus-kiemen. De meningen omtrent de hoogte van dit „beschermend niveau” lopen echter sterk uiteen. In de literatuur vindt men op basis van speculatieve overwegingen schattingen van 0,001 tot 0,2 AE/ml *Cooke en Jones* - 1943, *Sneath* - 1936, *Gold* - 1938, *Bigler en Werner* - 1941, *Wolters en Dehmel* - 1943, *Bigler* - 1951, *Mörl* - 1954, *Turner c.s.* - 1954, *Regamey* - 1959, *Scheibel* - 1955, *Payling Wright* - 1958, *Cruikshank* - 1960).

Slechts Wolters en Dehmel hebben getracht dit niveau door middel van een proef bij zichzelf te bepalen. Na zich actief tegen tetanus te hebben geïmmuniseerd, weerstonden zij twee- tot driemaal de voor de mens dodelijk geachte dosis tetanustoxine.