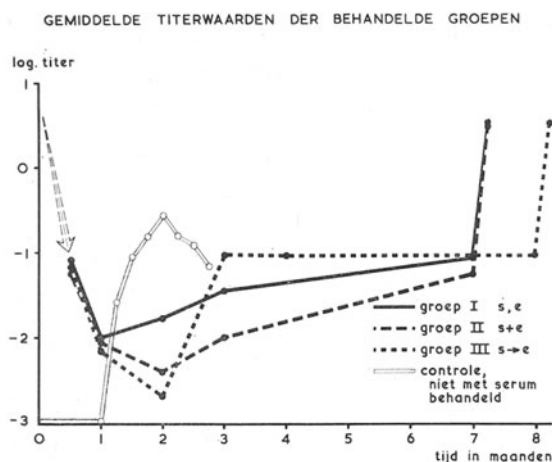


figuur 2



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.

Vóór deze toxine-injectie waren hun serumtiters respectievelijk 0,007 en 0,01 AE/ml.

Naar aanleiding van het bovenstaande hebben wij de in onze titratiereksen voorkomende waarde 0,011 AE/ml arbitrair als „beschermend niveau” gekozen. Daarna hebben wij berekend, hoeveel procent van de in het onderzoek betrokken patiënten op een bepaald tijdstip wel beschermd en hoeveel procent niet beschermd zou zijn geweest.

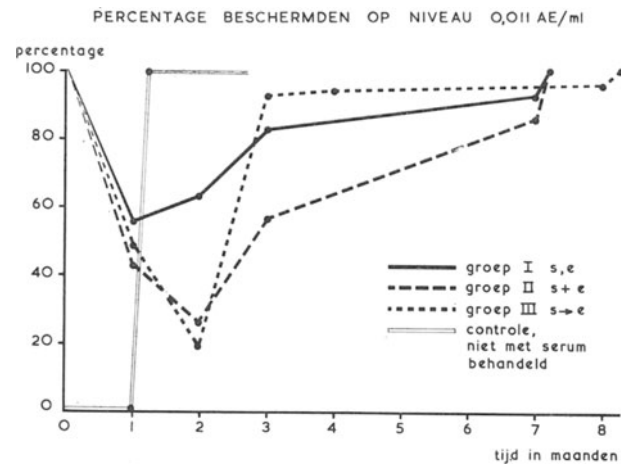
De resultaten van deze berekeningen zijn in *figuur 3* grafisch voorgesteld. Ook in deze figuur is ter vergelijking de curve van de niet met serum voorbehandelde controlepersonen opgenomen. Men kan uit deze figuur aflezen, dat een maand na de serumtoediening bij alle drie groepen nog ongeveer 50 procent van het aantal behandelde patiënten beschermd zou zijn geweest (= rest passieve immuniteit). Een maand later blijkt behandelingswijze I tot een bescherming van ruim 60 procent van het aantal patiënten te hebben geleid, terwijl de behandelingswijzen II en III als resultaat geven, dat slechts 25 procent respectievelijk 18 procent van het aantal patiënten is beschermd. Wederom een maand later is groep I gestegen tot ruim 80 procent bescherming, groep II is gestegen tot ruim 50 procent bescherming en in groep III is thans bijna iedereen beschermd. Een half jaar na de tweede entstofinjectie hebben de groepen I en II het beschermingspercentage van groep III bijna benaderd. Een week na de rappelinjectie blijken alle behandelde patiënten volledig te zijn beschermd.

Conclusie. Uit deze resultaten menen wij de conclusie te mogen trekken, dat behandelingswijze I (entstof tegelijk met het serum, doch op een andere plaats ingespoten) niet alleen verantwoord is, doch zelfs de voorkeur verdient boven behandelingswijze III (eerste entstofinjectie pas een maand na de serumtoediening), daar behandelingswijze I in de eerste maanden na het ongeval de grootste kans op bescherming tegen tetanus biedt.

Behandelingswijze II (serum gemengd met entstof) moet ontraden worden, daar op deze wijze zowel in de eerste als in de volgende maanden een aanzienlijk kleiner gedeelte van de patiënten tegen tetanus wordt beschermd.

Invloed van het geslacht. Van de 153 patiënten bleken er slechts 53 tot het vrouwelijk geslacht te

figuur 3



behoren. Dit aantal, verdeeld over de drie groepen, was te klein voor een afzonderlijke analyse.

Invloed van de leeftijd. Bij de analyse naar de leeftijd werden twee groepen onderscheiden: jonger dan 20 jaar (62) en 20 jaar en ouder (91). De gemiddelde titerwaarden voor deze twee groepen waren voor de drie behandelingswijzen als in tabel 1 vermeld.

De nauwkeurigheidsmarge voor de cijfers in deze tabel bedraagt ongeveer 50 procent van een gevonden gemiddelde ($P < 0,05$). Bestudering van deze tabel leert, dat de gemiddelde titerwaarde voor alle drie de behandelingswijzen bij de jongere personen aanzienlijk hoger ligt dan bij de ouderen. Dit geldt voor elk van de tijdstippen waarop de titerwaarden zijn gemeten (uiteraard afgezien van de waarden, die werden gevonden vóór de aanvang van de behandeling). Hieruit kan worden geconcludeerd dat de jonge mensen zich beter laten immuniseren dan de ouderen. Dit is in overeenstemming met de resultaten van Tasman, Bangma en Smith, gevonden bij de actieve tetanusimmunisatie van tuberculosepatiënten. Bij de indeling van deze tuberculosepatiënten werd de grens echter bij 40 jaar gelegd.

Uit de cijfers van tabel 1 blijkt, dat merkwaardigerwijze ook de *passieve* immuniteit bij patiënten beneden de 20 jaar langer behouden blijft dan bij de ouderen (titers één en twee maanden na de serumtoediening).

TABEL 1

Leeftijd in jaren	Groep I (S, E)		Groep II (S+E)		Groep III (S→E)	
	< 20	20+	< 20	20+	< 20	20+
Vóór de aanvang van de behandeling	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Na 1 maand	0,015	0,006	0,012	0,007	0,010	0,006
Na 2 maanden	0,016	0,019	0,008	0,003	0,006	0,001
Na 3 maanden	0,050	0,026	0,029	0,007	0,251	0,057
Na 4 maanden	—	—	—	—	0,222	0,054
Vóór rappelinjectie	0,132	0,056	0,123	0,026	0,251	0,064
Ná rappelinjectie	3,5	2,8	7,3	1,5	6,3	2,1

Gemiddelde titerwaarden: analyse naar leeftijd en behandelingswijze

Reeds eerder geïmmuniseerde patiënten. Zoals gezegd bleek een klein aantal (19) patiënten achteraf toch reeds eerder tegen tetanus geïmmuniseerd te zijn — hoewel dit de behandelende arts blijkbaar niet bekend was. Ook van deze patiënten zijn de titerwaarden op de verschillende tijdstippen bepaald. Daar het hier slechts een klein aantal patiënten betrof zijn de gemiddelde titerwaarden berekend zonder onderscheid te maken tussen de drie behandelingswijzen en deze vergeleken met de gemiddelde waarden voor de 153 tevoren niet geïmmuniseerde patiënten.

TABEL 2

	gemiddeld voor 19 reeds eerder geïmmuniseerde patiënten	gemiddeld voor 153 niet vooraf geïmmuniseerde patiënten
Vóór de aanvang van de behandeling	0,027	< 0,001
Na 2 weken	3,50	0,066
Na 1 maand	3,24	0,008
Na 2 maanden	6,90	0,007
Na 3 maanden	9,30	0,040
Na 4 maanden	4,40	0,45
Vóór rappelinjectie	2,60	0,07
1 week na rappelinjectie	11,2	3,2

Gemiddelde titerwaarden
der vooraf geïmmuniseerden, vergeleken met die
der vooraf niet-geïmmuniseerde patiënten

Uit bovenstaande cijfers blijkt, dat de gemiddelde titerwaarde voor de reeds eerder geïmmuniseerde patiënten twee weken na de aanvang van de behandeling reeds op een niveau ligt, dat de andere patiënten pas na de rappelinjectie bereiken. De zogenaamde „eerste” entstofinjectie was bij deze patiënten dus in wezen een rappelinjectie.

Beschouwing. Uit dit onderzoek is gebleken, dat de simultaanenting volgens behandelingswijze I (waarbij entstof tegelijkertijd met het serum, doch in een andere spiergroep werd ingespoten) verre de voorkeur verdient boven de andere onderzochte immunisatiewijzen. Een dergelijke simultaanenting heeft de volgende voordelen:

- 1 het (gevaarlijke) dal in de antitoxinetiterwaarde in de periode van overgang van passieve naar actieve immuniteit is slechts ondiep;
- 2 met de actieve immunisatie kan worden begonnen op het psychologisch meest gunstige moment, namelijk tegelijk met de wondbehandeling. De patiënten zullen op dit tijdstip meer van de wenselijkheid van deze maatregel zijn doordrongen en dus eerder geneigd zijn zich aan deze behandeling te onderwerpen dan vier tot zes weken later;
- 3 bovendien behoeven zij niet voor de eerste entstofinjectie bij de arts terug te komen, daar deze gelijktijdig met de wondbehandeling wordt toe-

gediend. Dit bespaart de patiënt dus een extra bezoek aan de dokter en aan de dokter een spreekuurbezoek van een patiënt; deze besparing van een extra gang naar de dokter zal mede tot gevolg hebben dat deze gang minder vaak zal worden verzuimd, zodat waarschijnlijk een groter gedeelte van de patiënten volledig zal worden geïmmuniseerd, dan wanneer zij hiervoor nog eens extra terug moeten komen.

Ongeveer 10 procent der patiënten bleek achteraf beschouwd in het verleden actief tegen tetanus te zijn geïmmuniseerd, zonder dat dit de behandelend arts op het tijdstip van de wondbehandeling bekend was. Deze patiënten hebben dus onnodig een serum-injectie ontvangen. Er had kunnen worden volstaan met een rappelinjectie van 0,5 ml tetanusfosfaat-toxoïde. In dit verband moge nog eens worden gewezen op het grote belang van een goede registratie der uitgevoerde actieve immunisaties. Hiervoor zij verwezen naar de publikatie van *Giesberger, de Rover en Tasman* - 1958.

Tenslotte zouden wij de aandacht willen vestigen op het enorme effect van de rappelinjectie en hieraan het dringende advies willen verbinden in alle gevallen van verwondingen bij actief geïmmuniseerde personen deze rappelinjectie inderdaad toe te dienen. Ongewenste reacties hoeven hierbij niet te worden gevreesd en het zonder meer vertrouwen op een bestaande immuniteit na een vroeger uitgevoerde actieve immunisatie kan grote en geheel onnodige risico's opleveren.

Een aantal auteurs (*Boyd en Macclennan* - 1942, *Simon en Patey* - 1940, *Boyer c.s.* - 1953) beschreef gevallen van tetanus bij in het verleden actief tegen tetanus geïmmuniseerde patiënten, bij wie men geen rappelinjectie had toegediend. Bij enkele van deze patiënten was deze actieve immunisatie op het moment van hun verwonding slechts één jaar geleden!

Wij zouden willen eindigen met op deze plaats onze dank uit te spreken aan allen, die hebben medegewerkt aan de totstandkoming van dit onderzoek, in het bijzonder de vermelde huisartsen, het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht en de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het N.H.G. Een afzonderlijk woord van dank willen wij hierbij richten tot de praktijkassistenten van de deelnemende huisartsen, wier accurate medewerking van grote waarde bleek te zijn voor het onderzoek.

Voor een volledig overzicht van het feitenmateriaal verwijzen wij naar een publikatie van onze hand, die binnenkort zal verschijnen in *Bulletin World Health Organization*.

Samenvatting

De resultaten van het onderzoek over de beste wijze van actieve immunisatie tegen tetanus van met antitetanusserum ingespoten patiënten, dat tot stand kwam in samenwerking tussen het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en de Commissie Weten-

schappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap, worden beschreven.

De voornaamste conclusie is dat het aanbeveling verdient de eerste dosis entstof tegelijk met het serum, doch in een andere spiergroep, in te spuiten. Patiënten beneden 20 jaar bleken zich beter — zowel actief als passief — te laten immuniseren dan ouderen.

De noodzaak van een goede registratie der verrichte immunisaties wordt onderstreept. Tenslotte wordt gewezen op het belang van de rappelinjectie bij de behandeling van vroeger actief tegen tetanus geïmmuniseerde patiënten.

Bigler, J. A. (1951) *Amer. J. Dis. Child.* 81, 226.

Bigler, J. A. en M. Werner (1941) *J. Amer. med. Ass.* 116, 2355.

Boyd, J. S. K. en J. D. Macclennan (1942) *Lancet* II, 745.
Boyer, J., L. Corre Hurst, H. Sapin-Jaloustra en M. Tissier (1953) *Presse méd.* 61, 701.

Cooke, J. V. en F. C. Jones (1943) *J. Amer. med. Ass.* 121, 1201.

Cruickshank, R. (1960) *Rev. Immunol. (Paris)* 24, 221.

Downie, A. W., A. T. Glenney, H. J. Parish, W. Smith en G. S. Wilson (1941) *Brit. med. J.* II, 717 en 759.

Eckmann, L. (1958) *Prakt. Arzt* 12, 101.

Eckmann, L. en E. Bisaz (1956) *Schweiz. med. Wschr.* 86, 641.

Edsall, G. (1959) *J. Amer. med. Ass.* 171, 417.

Fisher, J. (1956) *Dtsch. Z. Chir.* 284, 749.

Fulford, G. E. (1960) *Lancet* I, 1121.

Giesberger, H. A. V., G. de Rover en A. Tasman (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 1100.

Gold, H. J. (1938) *J. Lab. clin. Med.* 23, 903.

Gold, H. en H. Bachers (1943) *J. Immunol.* 47, 345.

Hennicke, W. (1957) *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 12, 305.

Hübner, A. (1958) *Dtsch. med. Wschr.* 83, 555.

Huygen, F. J. A. en A. Tasman (1958) *huisarts en wetenschap* 1, 228.

Klingenberg, H. G. en W. Maresch (1958) *Wien. klin. Wschr.* 70, 606.

Koperberg, I. Ph. L. (1958) *huisarts en wetenschap* 1, 227.

Mörl, F. (1954) *Dtsch. Z. Chir.* 279, 209.

Otten, L. en I. Ph. Hennemann (1940) *Geneesk. T. Ned.-Ind.* 80, 194.

Parish, H. J., L. J. M. Laurent en N. H. Moynihan (1957) *Brit. med. J.* I, 639.

Payling Wright, G. (1958) *Proc. roy. Soc. Med.* 51, 997.

Philipson, L. (1959) *Acta path. microbiol. scand.* 45, 203.

Ramon, G. (1940) *J. Amer. med. Ass.* 114, 2366.

Regamey, R. H. (1955) *Praxis, Schweiz. Rundschau, Med.* 44, 268.

Idem (1959) *Ergebn. Mikrobiol. Immf. u. Exp. Ther.* 32, 270.

Regamey, R. H., K. Simon en M. Wantz (1955) *Schweiz. Z. allg. Path.* 18, 1157.

Scheibel, I. (1955) *Bull. Wld. Hlth. Org.* 13, 381.

Idem (1955) *Zbl. Bakt., I Abt. Ref.* 163, 251 en 263.

Seibold, M. en H. Bachmann (1955) *Dtsch. med. Wschr.* 80, 1188.

Simon, R. en G. A. Patey (1940) *Press. méd.* 48, 935.

Sneath, P. A. (1936) *J. Royal Army Med. Corps* 66, 311.

Tasman, A. (1959) *Ann. Inst. Pasteur* 97, 835.

Tasman, A., P. J. Bangma en L. Smith (1961) *ter perse bij Antony van Leeuwenhoek.*

Turner, T. B., E. S. Stafford en L. Goldman (1954) *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 94, 204.

Wilkins, R. L. en A. Tasman (1959) *Brit. med. J.* II, 1305.

Wolters, L. K. en H. Dehmel (1943) *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* 124, 326.

CASUÏSTIEK

Contraïndicatie voor vaccinatie

Het is iedere huisarts bekend, dat een bestaand of pas genezen eczeem een contraïndicatie vormt voor pokkeninenting. Dit is op zichzelf een eenvoudige zaak, maar, zoals zo vaak, zijn het de grensgevallen, die moeilijkheden kunnen veroorzaken. Wanneer mag of moet men gaan spreken van eczeem? Voor de beantwoording van die vraag kan de volgende recente praktijkervaring van belang zijn:

Een mannelijke baby, geboren eind augustus 1960, was begin november 1960 besteld voor inenting tegen pokken. Bij haar binnenkomst vertelde de moeder, dat de baby een paar plekjes had, en „of het nu wel mocht”. Bij inspectie vond ik rechts op het voorhoofd en op de linker wang een niet scherp begrensd rood plekje van minder dan 1 cm zonder aanduiding van squamae, laat staan vesiculae. Het kind had nog niet eerder dergelijke plekjes vertoond, terwijl de ouders eczeem in de anamnese hadden. Het was het eerste kind van dit echtpaar.

Ik meende, dat zo'n geringe en onduidelijke afwijking geen contraïndicatie behoefde te vormen en entte in. Maar op de negende dag kwam de moeder

terug omdat beide plekjes zich duidelijk hadden uitgebreid; de plekjes vertoonden een typisch eczeem-aspect en bevatten enkele pokpuistjes. De primaire pokpuisten op de entplaats vertoonden al korstvorming. Bovendien had zich een eczeem ontwikkeld op andere plaatsen, voornamelijk op het linker onderbeen, en ook daar ontwikkelde zich de volgende dag een pokblaas.

Verder bleek de temperatuur des avonds tot 39° C verhoogd. Ziekenhuisopname volgde en na zes dagen 150000 E penicilline per dag was de toestand gelukkig zoveel verbeterd, dat patiëntje in goede toestand kon worden ontslagen. Bij het algemeen fysisch onderzoek waren geen andere afwijkingen gevonden.

De voor de hand liggende en misschien ook voor nog enkelen niet overbodige conclusie is, dat blijkbaar bij pokkenvaccinatie werkelijk de grootst mogelijke voorzichtigheid is geboden en dat elk „schraal” plekje terdege moet worden bekeken. Bij twijfel of het een beginnend eczeem is, geldt dan „in dubiis abstinere”.