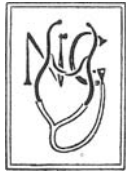


huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

Resultaten van de behandeling van furunkulosepatiënten met stafylokokkenfosfaattoxoïde

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

Inleiding. In een in 1960 in dit tijdschrift verschenen publikatie bespraken *Tasman* en *Deveer* het stafylokokkenvraagstuk en meer in het bijzonder de furunkulose. Hierbij werd speciaal aandacht besteed aan de immunologische zijde van de therapie. Zij gaven een overzicht van de verschillende mogelijkheden van vaccinbehandeling bij furunkulosepatiënten, namelijk met autovaccins en stafylokokkentoxoïde. Het accent kwam hierbij op het laatstgenoemde produkt te liggen. Dit therapeuticum wordt door verscheidene artsen met wisselend succes toegepast. Voor literatuuropgaven betreffende deze toxoïdebehandeling moge kortheidshalve naar de publikatie van *Tasman* en *Deveer* worden verwezen. In genoemd artikel werd de opzet beschreven van een onderzoek naar de therapeutische waarde van het stafylokokkentoxoïde in de vorm van stafylokokkenfosfaattoxoïde, Staf.-P.T. Dit onderzoek zou worden uitgevoerd door artsen, leden van het Nederlands Huisartsen Genootschap, in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht, onder leiding van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (C.W.O.). Het onderzoek is thans beëindigd. In het onderstaande zullen de hierbij verkregen resultaten worden medegedeeld en kritisch besproken. **

De opzet van het onderzoek. Dit geschiedde in de vorm van een „dubbel-blinde proef”. Naast het op zijn werkzaamheid te toetsen Staf.-P.T. werd van een placebo gebruik gemaakt, bestaande uit een

suspensie van aluminiumfosfaat ($AlPO_4$) in fysiologische zoutoplossing in dezelfde concentratie als in het Staf.-P.T. Voor bereiding en samenstelling van dit aan aluminiumfosfaat geadsorbeerde, gezuiverde stafylokokken-toxoïde moge worden verwezen naar de publikatie van *Tasman* en *medewerkers*.

In verband met dit onderzoek werden de begrippen „furunkulose” en „recidief” nauwkeurig omschreven. Men spreekt van furunkulose „indien bij een patiënt binnen het jaar drie furunkels zijn waargenomen met een tussentijd van minstens twee weken van elkaar gescheiden of indien de patiënt gedurende een maand ononderbroken lijdt aan furunkels, in beide gevallen ondanks een gestandaardiseerde behandeling (zie onder) vanaf de tweede furunkel.” Uit de aantekeningen van de medewerkende artsen blijkt dat zij zich over het algemeen aan deze definitie hebben gehouden. Voor ruim twintig procent van de patiënten moet een voorbehoud worden gemaakt, aangezien de behandelingskaart de voorgeschiedenis van deze patiënten niet vermeldt. Het is echter niet aannemelijk dat de resultaten van het onderzoek hierdoor minder betrouwbaar zijn.

Een recidief wordt als volgt gedefinieerd „in verband met andere onderzoeken op dit terrein, worden alle furunkels, optredende binnen de tijdsduur van 28 dagen na volledige genezing van de voorgaande furunkels tot één geval gerekend en dus de totale tijdsduur van deze bij elkaar behorende furunkels tot de tijdsduur van één optredende furunkulose gerekend. Van een recidief wordt pas gesproken, indien dit optreedt 28 dagen of langer na de genezing van de voorafgaande furunkel(s)”.

Daarnaast werd bepaald dat alleen de volgende gestandaardiseerde behandeling zou worden toegepast „uitwendige behandeling van de furunkel met

* Hoofd van het Laboratorium voor Serum- en Vaccinzivering van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (R.I.V.) te Utrecht.

** De statistische bewerking van het materiaal geschiedde door Dr. J. J. M. van Tulder, adjunct-directeur van de Nederlandse Stichting voor Statistiek te 's-Gravenhage.

een droog diachylonverband, geen incisie of uitdrukken, alleen verwijdering van nagenoeg los liggende necrose." Met name werd het toepassen van antibiotica uitgesloten. Indien de behandelende arts deze laatste behandeling toch noodzakelijk achtte, diende de patiënt uit het bovengenoemde onderzoek te worden verwijderd.

Het lag in de bedoeling de in het onderzoek op te nemen patiënten klinisch en serologisch (antitoxine-titer) tenminste een jaar te volgen. De medewerkende artsen ontvingen bij de aanvang van het onderzoek enige multidoses-flesjes entstof onder codenummer, bloedbuisjes met invulformulieren en verzendmateriaal. De entstofflesjes bevatten Staf.-P.T. of placebo. De nummers waren door loting vastgesteld. Deze code was ten tijde van het onderzoek aan geen der medewerkers bekend. De decoding volgde pas nadat alle klinische en serologische gegevens op de centrale registratiekaarten te Utrecht waren verzameld en het onderzoek was afgesloten. Het behandelingsschema bestond uit zes spreekuurconsulten, gehouden op 0, 2, 4, 12, 28 en 52 weken na de opname van de patiënt in het onderzoek. Telkenmale werd de status praesens beschreven, de anamnese gericht op het verloop van de furunkulose opgenomen en een bloedmonster voor de bepaling van de antitoxinetiter afgenomen. Alleen tijdens de eerste twee consulten (0 en 2 weken) werd 0,5 ml van de entstof (Staf.-P.T. of placebo) toegediend. Ongewenste reacties werden niet waargenomen.

De opzet was dat bij het optreden van recidieven (zie boven) de patiënt opnieuw twee injecties uit zijn eigen genummerde entstofflesje zouden worden toegediend en dat het hierboven weergegeven onderzoek- en behandelingsschema van voren af aan diende te worden toegepast. Dit bleek door verschillende omstandigheden niet altijd uitvoerbaar te zijn. Bij de bespreking der resultaten zal hierop nog nader worden teruggekomen. Ook bestond een „ontsnappingsclausule" in die zin, dat een arts die geen gunstige resultaten zou zien, na herhaalde inspuitingen bij dezelfde patiënt uit hetzelfde genummerde flesje, over zou kunnen schakelen op bij het R.I.V. speciaal aan te vragen Staf.-P.T. Aldus was aan alle eisen der medische ethiek voldaan. Van deze ontsnappingsclausule is overigens slechts in enkele gevallen gebruik gemaakt.

In alle bloedmonsters werd op het R.I.V. te Utrecht het gehalte aan stafylokokken- α -antitoxine bepaald volgens de methode van *Dolman* en *Kitching*. De hierbij gevonden titerwaarden werden de aan het onderzoek deelnemende artsen niet medegedeeld, omdat men uit de per patiënt waargenomen titerveranderingen zou hebben kunnen afleiden of men het Staf.-P.T. dan wel het placebo had ingespoten. Aldus werd een volledig objectieve beoordeling der klinische resultaten gewaarborgd. Gedurende de loop van het onderzoek is het wel duidelijk geworden dat de opzet ervan, zoals die in het bovenstaande verkort werd weergegeven, geenszins

eenvoudig was. Des te verheugender is het daarom, dat 28 medewerkende artsen* zich over het algemeen goed aan de voorgeschreven gedragsregels hebben gehouden, zodat uiteindelijk een statistisch goed bewerkbaar materiaal uit het onderzoek tevoorschijn is gekomen.

Resultaten van het onderzoek. Van 24 artsen werden patiëntengegevens ontvangen, bruikbaar voor een statistische analyse. In totaal betrof het 58 patiënten, waarvan er 31 met Staf.-P.T. en 27 met het placebo werden behandeld. Behalve deze 58 geanalyseerde ziektegevallen werden door de medewerkers nog gegevens van achttien ziektegevallen ingezonden, die voor bewerking niet in aanmerking konden komen. De redenen hiervoor waren:

De patiënt werkt niet meer mee (vijfmaal); de arts is, afwijkend van het voorgeschreven schema, overgegaan op Staf.-P.T. (driemaal); de arts is overgegaan op een andere therapie, bijvoorbeeld de toepassing van een antibioticum (viermaal); een of meer essentiële gegevens ontbreken (viermaal); recidiefgevallen, in het begin van de behandeling, waarbij niet conform de opzet is gewerkt (tweemaal). Opgemerkt zij hier, dat zorgvuldig is nagegaan of het weglaten van deze achttien gevallen op enigerlei wijze een systematische invloed op de resultaten van het onderzoek zou kunnen hebben. Dit was niet het geval.

De verdeling naar geslacht en leeftijd van de 58 geanalyseerde gevallen is in *tabel 1* weergegeven.

Tabel 1. Verdeling naar geslacht en leeftijd der in het onderzoek opgenomen patiënten.

Geslacht	Staf.-P.T.	Placebo	Totaal
Mannen	25	19	44
Vrouwen	6	8	14
Totaal	31	27	58
Leeftijd in jaren			
0—9	2	—	2
10—19	2	3	5
20—29	4	11	15
30—39	10	6	16
40—49	6	3	9
50—59	3	3	6
60—69	2	1	3
70 en ouder	1	—	1
Leeftijd niet ingevuld	1	—	1
Totaal	31	27	58

* De volgende artsen, leden van het Nederlands Huisartsen Genootschap, hebben zich voor deelname aan het onderzoek opgegeven: J. J. Bakker, B. de Beer, Dr. J. J. Bos, Dr. A. Brussaard, Dr. J. T. Buma, J. Busquet, J. M. Deveer, Dr. J. C. van Es, W. Fokkens, Dr. D. J. Hartman, H. A. M. Hoevenaars, Dr. F. J. A. Huygen, E. M. Jansen, Dr. R. A. Jens, L. Knook, W. P. C. Knuttel, Dr. J. Ph. Koperberg, R. G. J. Lier, Dr. A. Roest Crollius, Dr. H. Ruhe, Dr. A. Rypma, G. G. Schermers, Dr. W. Vasbinder, K. van Vesssem, W. J. Wissema, H. van IJzinga-Veenstra, P. Zwanenburg en Dr. F. L. M. Zwanikken.

De verschillen in opbouw naar geslacht en leeftijd tussen de Staf.-P.T.-reeks en de placebo-reeks zijn niet significant. Dit was op grond van de bij de toewijzing der flesjes gevolgde werkwijze ook niet te verwachten.

De gegevens over het „furunkuloseverleden” van de patiënten zijn als volgt (tabel 2).

Tabel 2. Gegevens over het furunkuloseverleden van de 58 patiënten.

Furunkuloseverleden	Staf.-P.T. Waarnemingen	Placebo Waarnemingen
Heeft in het verleden aan furunkulose geleden * ..	16	19
Geen mededeling hierover op de behandelingskaart	9	4
Heeft in het verleden geen furunkulose gehad .	6	4
Totaal	31	27

* Nadere informatie over de aard hiervan ontbreekt veelal.

Tabel 3. Titerwaarden der met Staf.-P.T. behandelde patiënten, uitgedrukt in AE/ml bloedserum.

Nummer patiënt	Geslacht	Leeftijd in jaren	Nummer spreekuurbezoek					
			1	2	3	4	5	6
1	V	9	1,00	1,00	0,48	0,64	0,64	1,00
2	V	9	0,48	6,34	7,60	4,20	2,80	3,25
3	M	19	0,64	2,25	5,07	4,20	2,25	2,25
4	M	19	0,64	0,64	0,80	0,64	0,64	1,00
5	M	23	1,50	3,38	5,07	3,38	1,50	2,25
6	M	23	1,50	1,90	3,38	3,38	2,25	1,50
7	M	28	2,25	6,34	7,60	6,34	6,34	2,25
8	M	29	1,90	3,38	5,07	5,07	3,38	3,38
9	V	30	1,50	1,00	1,50	1,25	1,00	0,48
10	M	30	3,38	5,07	4,20	3,38	2,25	2,25
11	V	30	0,64	1,00	2,25	1,00	1,25	0,64
12	V	31	3,38	6,34	6,34	5,07	3,38	2,25
13	M	31	0,32	3,38	3,38	2,25	5,07	2,25
14	M	32	5,07	5,07	6,34	4,20	1,50	2,25
15	M	32	2,25	5,07	5,07	3,38	3,38	2,25
16	M	36	3,38	7,60	9,50	7,60	7,60	7,60
17	M	38	5,07	17,10	21,35	17,10	7,60	5,07
18	M	39	1,50	5,07	4,20	1,90	0,64	0,80
19	M	41	2,25	7,60	7,60	6,34	5,07	2,25
20	V	42	1,90	9,50	14,25	7,60	3,38	2,80
21	M	43	5,07	4,20	5,07	5,07	3,38	2,25
22	M	44	1,50	2,25	1,50	2,25	1,50	2,25
23	M	45	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,00
24	M	49	0,48	4,20	5,07	4,20	1,90	1,25
25	M	50	1,50	5,07	4,20	5,07	7,60	2,25
26	M	53	1,25	3,38	9,50	7,60	6,34	3,38
27	M	57	0,32	3,38	11,40	11,40	5,07	2,25
28	M	60	0,32	6,34	7,60	5,07	5,07	1,00
29	M	60	0,64	5,07	5,07	3,38	1,90	1,90
30	M	74	0,32	1,50	2,25	2,25	1,50	0,64
31	M	?	0,64	0,64	1,50	1,00	1,50	0,64

Het verschil tussen deze twee verdelingen is niet significant.

Tenslotte zij hier nog vermeld dat in het basismateriaal een aantal recidiefgevallen aanwezig is dat volgens de voorschriften eigenlijk geheel opnieuw in de waarnemingsserie moest worden opgenomen. Het betrof hier meestal patiënten, bij wie na meer dan een half jaar weer furunkels werden geconstateerd, hetzij door henzelf, hetzij op het zesde spreekuurbezoek. Deze waarnemingen zijn in de analyse opgenomen teneinde het toch reeds beperkte basismateriaal niet nog verder te verkleinen en niet het risico te lopen dat door het weglaten van deze waarnemingen de uitkomsten in een bepaalde richting zouden worden beïnvloed.

Basisgegevens. In tabel 3 en 4 zijn de in het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht bepaalde antitoxinetiters samengevat, uitgedrukt in AE/ml bloedserum. Tabel 3 heeft betrekking op de met Staf.-P.T. behandelde patiënten, tabel 4 op de placebogroep. De nummers van de spreekuurbezoeken hebben de volgende betekenis:

- 1: 1ste spreekuurbezoek.
- 2: 2de spreekuurbezoek (2 weken na 1ste bezoek).
- 3: 3de spreekuurbezoek (4 weken na 1ste bezoek).
- 4: 4de spreekuurbezoek (12 weken na 1ste bezoek).

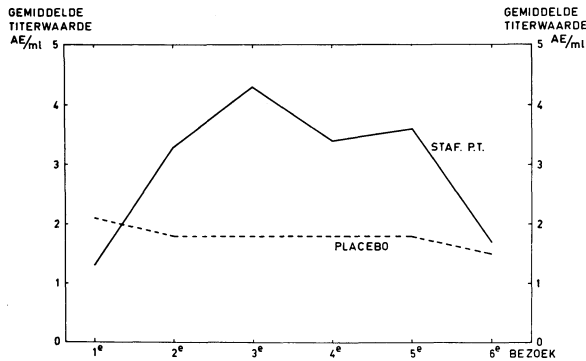
Tabel 4. Titerwaarden met placebo behandelde patiënten, uitgedrukt in AE/ml bloedserum.

Nummer patiënt	Geslacht	Leeftijd in jaren	Nummer spreekuurbezoek					
			1	2	3	4	5	6
101	M	13	1,50	1,50	1,50	1,25	1,90	1,50
102	M	13	7,60	5,07	6,34	5,07	5,07	5,07
103	M	15	4,20	3,38	3,38	3,38	4,20	3,38
104	M	22	5,07	4,20	4,20	4,20	4,20	4,20
105	M	23	0,80	0,64	0,64	1,00	1,50	1,50
106	M	23	1,50	1,90	1,50	1,00	0,64	0,64
107	M	24	3,38	2,25	1,90	1,25	2,80	1,90
108	M	25	0,48	0,48	0,64	0,64	0,64	1,00
109	V	25	3,38	2,25	3,38	3,38	3,38	2,25
110	M	25	1,90	1,90	2,25	1,90	1,90	1,50
111	V	26	6,34	7,60	5,07	4,20	5,07	3,38
112	M	28	2,80	3,38	2,80	2,80	2,25	1,50
113	M	28	4,20	4,20	3,38	3,38	1,90	1,90
114	M	29	2,80	2,25	2,25	2,25	3,38	3,38
115	V	30	2,25	2,80	2,80	2,25	2,25	1,90
116	M	31	1,00	1,00	1,00	0,64	0,64	0,64
117	M	31	1,50	1,25	1,50	1,50	1,00	1,25
118	V	32	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04
119	V	32	2,25	2,25	1,90	1,50	3,38	1,90
120	V	36	2,25	1,50	1,50	1,25	1,90	1,50
121	M	44	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64
122	M	47	1,50	1,50	1,50	1,50	1,25	1,00
123	M	49	2,25	2,25	2,25	1,00	0,64	0,80
124	V	50	2,80	2,25	2,80	2,25	2,25	1,00
125	M	50	22,65	25,65	17,10	17,10	14,25	5,07
126	M	53	1,50	1,50	2,25	2,25	1,50	1,00
127	V	61	1,50	1,50	1,50	1,50	1,25	0,64

5: 5de spreekuurbezoek (28 weken na 1ste bezoek).
 6: 6de spreekuurbezoek (52 weken na 1ste bezoek).

Aan de hand van de gegevens van de tabellen 3 en 4 zijn de meetkundig gemiddelden van de zes

Figuur 1. Gemiddelde titerwaarde van de bloedmonsters naar nummer van het spreekuurbezoek.



Tabel 5. Gemiddelde titerwaarden der bloedmonsters, uitgedrukt in AE/ml.*

	Bloedmonsters genomen bij					
	Eerste bezoek	Tweede bezoek	Derde bezoek	Vierde bezoek	Vijfde bezoek	Zesde bezoek
Staf.-P.T.-patiënten . .	1,3	3,3	4,3	3,4	3,6	1,7
Placebo-patiënten . .	2,1	1,8	1,8	1,8	1,8	1,5

* Een splitsing van groepen naar geslacht of naar leeftijd was niet mogelijk, aangezien het aantal waarnemingen te klein was om dan interpreteerbare uitkomsten te verkrijgen.

bloedmonsters van de beide groepen berekend. Deze zijn in tabel 5 samengevat en in figuur 1 grafisch weergegeven.

Zoals te verwachten was, vertonen de gemiddelden bij patiënten die met het placebo zijn behandeld slechts geringe verschillen. De inspuitingen van het Staf.-P.T. daarentegen doen de titerwaarden gedurende ongeveer vier weken vrij sterk oplopen. Na acht weken is de titer echter weer lager dan na vier weken. Na een jaar is het aanvangsniveau weer ongeveer bereikt.

In de tabellen 6 en 7 zijn de furunkelwaarnemingen samengevat. In deze tabellen geven de kruisjes aan op welk tijdstip furunkels zijn waargenomen. Waarnemingen tussen de spreekuurbezoeken door de patiënt zelf zijn in de kolommen 1-2, 2-3 enzovoort opgenomen. Bij de analyse moest worden afgezien van het opnemen van de grootte en het aantal van de furunkels, aangezien de desbetreffende notities hiervoor niet voldoende uniform waren.

Tabel 6. Furunkelwaarnemingen bij de met Staf.-P.T. behandelde patiënten.

Nummer patiënt	Geslacht	Leeftijd in jaren	Nummer spreekuurbezoek																	
			1	1/2	2	2/3	3	3/4	4	4/5	5	5/6	6							
1	V	9	x		x	x	x													
2	V	9	x	x	x	x	x	x												
3	M	19	x		x	x														
4	M	19	x		x	x	x													
5	M	23	x									x	x							
6	M	23	x									x	x	x						
7	M	28	x									x								
8	M	29	x																	
9	V	30	x																	
10	M	30	x	x																
11	V	30	x	x	x															
12	V	31	x																	
13	M	31	x				x													
14	M	32	x																	x
15	M	32	x	x	x	x	x	x				x				x				x
16	M	36	x	x																x
17	M	38	x	x	x	x	x	x	x					x						x
18	M	39	x	x																
19	M	41	x																	
20	V	42	x	x	x	x														
21	M	43	x																	
22	M	44	x	x									x			x				
23	M	45	x																	
24	M	49	x																	
25	M	50	x																	
26	M	53	x			x							x			x				x
27	M	57	x										x							
28	M	60	x	x	x	x	x	x												
29	M	60	x										x	x						
30	M	74	x																	
31	M	?	x										x	x	x					x

Analyse van de furunkelwaarnemingen. De analyse van de furunkelwaarnemingen is op vier verschillende manieren uitgevoerd. Ten eerste door berekening — per patiënt — van een „gewogen” aantal furunkelwaarnemingen, waarbij waarnemingen gedaan aan het einde van de onderzoeksperiode een groter „gewicht” krijgen dan waarnemingen die gedaan zijn in het begin van de onderzoeksperiode. Hierdoor worden zowel het optreden van de furunkels zelf als de tijd waarop zij zijn opgetreden, in het kenmerkende getal opgenomen. Ten tweede door berekening van een „ongewogen” aantal per patiënt. Hierbij is de som van het aantal furunkelwaarnemingen — per patiënt — als kenmerkend getal genomen. Het tempo van een eventuele genezing wordt hierbij dus buiten beschouwing gelaten. Ten derde door berekening van het aantal in het onderzoek betrokken patiënten die op een bepaald tijdstip van de onderzoeksperiode aan furunkels leden. Hierdoor wordt een inzicht verkregen of tussen de beide onderzochte groepen een ver-

Tabel 7. Furunkelwaarnemingen bij de met placebo behandelde patiënten.

Nummer patiënt	Geslacht	Leeftijd in jaren	Nummer spreekuurbezoek											
			1	1/2	2	2/3	3	3/4	4	4/5	5	5/6	6	
101	M	13	x	x	x	x		x	x	x				x
102	M	13	x											
103	M	15	x	x		x		x						x
104	M	22	x	x	x	x	x			x	x			
105	M	23	x		x		x				x			x
106	M	23	x	x	x	x	x	x						
107	M	24	x			x								
108	M	25	x											
109	V	25	x											
110	M	25	x	x	x	x	x	x						
111	V	26	x	x										
112	M	28	x											
113	M	28	x	x		x		x						
114	M	29	x	x	x			x		x				x
115	V	30	x	x		x		x		x				x
116	M	31	x											
117	M	31	x							x				x
118	V	32	x	x		x				x				
119	V	32	x		x		x		x	x				x
120	V	36	x			x								
121	M	44	x											
122	M	47	x	x	x		x	x	x					x
123	M	49	x	x	x	x	x	x						
124	V	50	x											
125	M	50	x				x	x		x				
126	M	53	x											
127	V	61	x											

schillend verloop — in de tijd gezien — van het aantal furunkels valt waar te nemen. Ten vierde door per patiënt als kenmerkend getal het laatste onderzoekstijdstip te nemen, waarop furunkels zijn waargenomen. Ook hiermede wordt dus de factor tijd impliciet in de analyse betrokken. Vanzelfsprekend zijn de bovenstaande vier analysemethoden niet onafhankelijk van elkaar. Aangezien zij ieder wel een eigen licht op het gestelde probleem werpen, worden zij alle in deze publikatie besproken.

Voor de „weging” van de furunkelwaarnemingen is het volgende systeem genomen:

Nummer spreekuurbezoek	Gewicht
1	0
1—2 *	1
2	2
2—3 *	3
3	4
3—4 *	5
4	6
4—5 *	7
5	8
5—6 *	9
6	10

* Waarnemingen gedaan tussen de spreekuurbezoeken.

Dit wegingssysteem houdt geen rekening met de lengte van de perioden tussen de spreekuurbezoeken. Toch wordt de invloed van de tijd op een furunkelwaarneming voldoende tot uitdrukking gebracht.

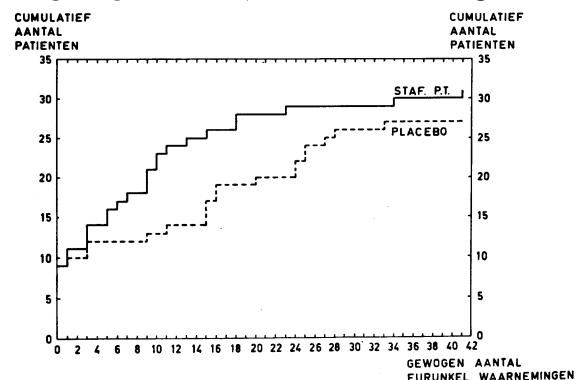
In tabel 8 vindt men het resultaat verkregen met de eerste analysemethode.

Tabel 8. Samenvatting van de aantallen „gewogen” furunkelwaarnemingen in de Staf.-P.T.- en de placebo-groep

Kenmerkend getal	Aantal patiënten met Staf.-P.T.	Cumulatief aantal	Aantal patiënten met Placebo	Cumulatief aantal
0	9	9	9	9
1	2	11	1	10
3	3	14	2	12
5	2	16	—	12
6	1	17	—	12
7	1	18	—	12
9	3	21	1	13
10	2	23	—	13
11	1	24	1	14
13	1	25	—	14
15	1	26	3	17
16	—	26	2	19
18	2	28	1	20
23	1	29	—	20
24	—	29	2	22
25	—	29	2	24
27	—	29	1	25
28	—	29	1	26
33	—	29	1	27
34	1	30	—	27
41	1	31	—	27

In figuur 2 zijn de cumulatieve aantallen grafisch weergegeven.

Figuur 2. Cumulatief aantal patiënten naar gewogen aantal furunkelwaarnemingen.



Het uit tabel 8 te berekenen kenmerkende getal voor de Staf.-P.T.-groep is 8,2; voor de placebo-groep vinden we 11,4. Bij de gegeven spreiding is

dit verschil niet groot genoeg om significant te zijn ($P > 0,05$). De frequentieverdelingen zelf lopen echter sterk uiteen. Bij de volgende analyses zullen wij dit verschijnsel weer tegenkomen. Het gevonden verschil in de opbouw van de frequentieverdeling is significant. Bij de groep patiënten die behandeld werden met Staf.-P.T. heeft 80 procent een kenmerkend getal van dertien of lager, bij de placebogroep is dit slechts in 52 procent het geval. Wij mogen concluderen dat de eerstgenoemde groep een groter aantal snel aflopende gevallen telt dan de laatste.

In het navolgende zullen wij nagaan met welke component het verschil tussen de Staf.-P.T.-groep en de placebogroep samenhangt, met „het aantal furunkelwaarnemingen” of met „de tijd”. Voor de analyse van de furunkelwaarnemingen is daartoe nagegaan hoeveel waarnemingen in totaal in elk der beide onderzochte groepen zijn gedaan. In tabel 9 is het resultaat van deze telling gegeven.

De getallen uit de laatste kolom van tabel 9 zouden doen vermoeden dat bij de toepassing van Staf.-P.T. gemiddeld iets minder furunkelwaarnemingen zijn gedaan dan bij de toepassing van het placebo. Men moet echter voorzichtig zijn bij het trekken van een conclusie, aangezien het toevallig aanwezig zijn in een bepaalde groep van één patiënt met veel furunkelwaarnemingen het gemiddelde vrij sterk kan verstoren. Op grond van het bovenstaande mogen wij nog niet concluderen tot een positieve werking van het Staf.-P.T. Interessant is overigens, dat bij splitsing van de observaties in waarnemingen welke tijdens het spreekuurbezoek door de arts zijn gedaan en waarnemingen welke tussen de spreekuurbezoeken door de patiënten zelf zijn gedaan, een uiteenlopend resultaat wordt verkregen (tabel 10).

Het verschil tussen Staf.-P.T. en placebo blijkt dus geheel veroorzaakt te zijn door furunkelwaarnemingen tussen de spreekuurbezoeken. De waarnemingen gedaan tijdens de spreekuurbezoeken geven voor de Staf.-P.T.-groep hetzelfde gemiddelde als voor de placebogroep.

Een volgende analyse heeft betrekking op het aantal furunkelwaarnemingen per waarnemingstijdstip (-periode). Hiervoor zijn dus in de tabellen 6 en 7 de aantallen kruisjes per kolom geteld. Het resultaat is in tabel 11 samengevat.

Ook hier dezelfde indicatie. Na het derde spreekuurbezoek zijn bij de 31 Staf.-P.T.-patiënten 22 furunkelwaarnemingen gedaan, terwijl bij de 27 placebopatiënten 31 furunkelwaarnemingen werden opgetekend.

De laatste analyse is gebaseerd op de positie van het laatst geplaatste kruisje in de tabellen 6 en 7, de laatste furunkelwaarneming dus. Hierbij zullen ongetwijfeld de recidiefgevallen, die niet als zodanig werden beschouwd en volgens het onderzoekschema werden behandeld, enigermate een rol spelen. Het was niet altijd mogelijk het recidiefcriterium logisch toe te passen. Immers, de vereiste periode van 28

Tabel 9. Berekening van het gemiddelde aantal furunkelwaarnemingen per patiënt in de beide onderzochte groepen.

Entstof	Aantal patiënten	Aantal furunkelwaarnemingen*	Gemiddeld per patiënt
Staf.-P.T. . .	31	94	3,0
Placebo . . .	27	98	3,6

* Met inbegrip van de waarneming tijdens het eerste spreekuurbezoek.

Tabel 10. Berekening van het gemiddelde aantal furunkelwaarnemingen per patiënt, waargenomen tijdens de spreekuurbezoeken en tijdens de tussenliggende perioden, opgegeven door de patiënten zelf.

Entstof	Gemiddeld aantal furunkelwaarnemingen	
	Tijdens spreekuurbezoek	Tussen twee spreekuurbezoeken
Staf.-P.T.	1,8	1,2
Placebo	1,8	1,8

Tabel 11. Aantal furunkelwaarnemingen per waarnemingstijdstip (-periode)

Nummer spreekuurbezoek	Aantal patiënten met furunkels										
	1	1-2	2-3	3	3-4	4	4-5	5	5-6	6	
Staf.-P.T. . .	31	10	11	12	8	7	3	4	1	5	2
Placebo . . .	27	12	9	11	8	10	3	8	2	7	1

Tabel 12. Tijdstip van de laatste waargenomen furunkels.

Nummer spreekuurbezoek	Laatste waargenomen furunkels	
	Staf.-P.T.	Placebo
1	9	9
1—2	2	1
2	1	—
2—3	4	2
3	4	—
3—4	2	4
4	1	—
4—5	2	2
5	—	1
5—6	4	7
6	2	1
Totaal	31	27

Tabel 13. Samenvatting van de laatste furunkelwaarnemingen.

Laatste waarneming van furunkels	Staf.-P.T.	Placebo
Bij eerste spreekuurbezoek	9	9
Uiterlijk na vier weken	11	3
Na langer dan vier weken	11	15
	31	27

dagen zonder furunkels treedt vrijwel automatisch op na het derde spreekuurbezoek (het verschil in tijd tussen derde en vierde spreekuurbezoek is acht weken, ofwel tweemaal de kritische periode). Verschillende furunkulosegevallen, waargenomen of gemeld na het derde spreekuurbezoek, hadden dus als „recidief” moeten worden behandeld. Dat dit door verschillende medewerkers over het hoofd is gezien, is alleszins begrijpelijk. Er is echter geen reden om aan te nemen, dat als alleen het toeval hier zou werken, deze storing bij de Staf.-P.T.-groep anders zou zijn dan bij de placebo-groep. *Tabel 12* geeft hiervan een overzicht.

Het verschil tussen het cijferbeeld van de tweede kolom en dat van de derde kolom is niet bijzonder groot. Er zijn echter opeenvolgende punten waar een indicatie is voor een systematisch verschil. Vanaf het nummer 1—2 tot en met 3 constateren wij elf Staf.-P.T.-waarnemingen tegen slechts drie placebo-waarnemingen. Ofschoon de keuze van deze groeperingen niet a priori op de basis van een hypothese, doch eerst a posteriori is gemaakt, is de indicatie toch wel sterk, dat er bij de toediening van Staf.-P.T. relatief meer snel aflopende gevallen zijn dan bij de toediening van het placebo. Ook indien wij de grens vóór het derde spreekuurbezoek of vlak voor het vierde consult leggen, is deze indicatie — zij het minder uitgesproken — aanwezig. Een samenvatting is in *tabel 13* gegeven.

Er is een indicatie dat het Staf.-P.T. het verdwijnen van furunkels in positieve zin beïnvloedt, met name deze gemiddeld sneller tot genezing brengt dan met het placebo het geval was.

Tenslotte is nog nagegaan of er aanwijzingen te vinden waren voor een samenhang tussen aanvangstiter (AE/ml) of titervariatie enerzijds (tabellen 3 en 4 en figuur 1) en de furunkelwaarnemingen anderzijds. Een dergelijke samenhang kon echter niet worden geconstateerd. De verschillen tussen de resultaten van de subgroepen zijn namelijk niet groot genoeg om bij het gegeven aantal waarnemingen significant te zijn.

Enkele literatuurgegevens. Het stafylokokken-vraagstuk in zijn geheel en de furunkulose in het bijzonder zijn problemen, waarover het laatste woord nog niet is gezegd. In dit verband moge worden verwezen naar een publikatie van *Blair* met als titel „What is a staphylococcus?” en naar de klinische les van *Prakken* over furunkulose. Dat de hooggestemde verwachtingen (onder andere van *d'Antona*) ten aanzien van het therapeutische gebruik van stafylokokken-toxoïde niet in vervulling zijn gegaan, behoeft dan ook geen verwondering te wekken.

In de laatste jaren zijn vele beschouwingen gewijd aan de vaccinothérapie van stafylokokken-aandoeningen. Slechts enkele hiervan zullen worden genoemd. *Parish* en *Cannon* komen in een bespreking over de betekenis van de antitoxische immuniteit

bij stafylokokkeninfecties tot de volgende uitspraken: „Antitoxic immunity is only one factor in the control of infection generally In man, also, staphylococcal and streptococcal infection may persist in spite of procedures designed to raise the concentration of serum antibodies to the highest possible level.” *Voskresenskii en medewerkers* komen in een beschouwing over het voorkómen van stafylokokken-aandoeningen in kraamklinieken tot de conclusie: „Vaccination with staphylococcal toxoid leads to a considerable reduction in the number of purulent infections of staphylococcal etiology among mothers and newborn infants.” *Harrison* voerde een volgens het dubbel-blind-principe opgezet onderzoek uit naar de therapeutische waarde van coagulase en α -hemolysine-toxoïden bij de behandeling van furunkulosepatiënten. Twee van zijn conclusies zijn het vermelden waard, namelijk „Statistical analysis showed that neither form of treatment was better than the placebo. A high spontaneous-cure rate was observed”, en „It is suggested that antitoxic immunity is of no practical value and that somatic antibacterial immunization may be more effective.”

Er zijn de laatste jaren verschillende artikelen verschenen, waarin stafylokokkenvaccins werden beschreven die bepaalde celbestanddelen in hoge concentratie bevatten. Genoemd mogen worden de publikaties van *Haskell* en *Hanessian, Greenberg* en *Dillenberg*. De laatste auteur behandelde zijn patiënten eerst met een bacterieel vaccin dat bereid was uit speciaal in Saskatchewan voorkomende stafylokokkenstammen (faagtypering), gevolgd door inspuiting van een kleine dosis stafylokokken-toxoïde. Hij deelde mede, bij 83 procent van de 536 patiënten genezing te hebben bereikt. Dit onderzoek werd echter niet dubbel-blind opgezet en laat derhalve geen statistisch controleerbare conclusie toe.

Kritische beschouwingen van de resultaten. Indien wij het geheel van onze waarnemingen en de statistische analyse van deze gegevens beschouwen, dan valt te constateren dat het Staf.-P.T. slechts een bescheiden therapeutische werkzaamheid bezit. Er is geen opmerkelijk verschil tussen het aantal genezen patiënten in de Staf.-P.T.-groep en in de placebo-groep. Hierbij dienen twee opmerkingen te worden gemaakt. In de eerste plaats is het bekend, dat vele gevallen van furunkulose op den duur spontaan genezen. In de tweede plaats is het niet ondenkbaar, dat de als placebo toegepaste $AlPO_4$ -suspensie niet een indifferente stof is geweest, met andere woorden dat door een a-specifieke prikkel het afweermecanisme van de patiënt in positieve zin is gestimuleerd. Het zal echter duidelijk zijn, dat ten aanzien van dit laatste punt uit de gegevens van het onderzoek generlei conclusie is te trekken. Bij de beoordeling van de resultaten bedenke men ook, dat bij dit onderzoek een gestandaardiseerde behandeling van de patiënten werd toegepast. Hierbij moest het gebruik van antibiotica worden vermeden. Het resultaat van behandeling met Staf.-P.T. kon dus niet worden vergeleken met resultaten verkregen

met antibiotica. Welke van deze behandelingen uiteindelijk de beste zou zijn is dus een vraag die met dit onderzoek niet kan worden beantwoord.

De feiten overziende, kunnen wij constateren dat het stafylokokken-fosfaattoxoid een bruikbaar therapeutikum is ter inleiding of ondersteuning van andere therapieën van furunculose. In dit verband kan gedacht worden aan de behandeling met autovaccins of antibiotica.

Tot op heden werd als zodanig toegepast het zogenaamde vloeibare, ongezuiverde, niet-geadsorbeerde stafylokokken-toxoïde. Aan het gebruik van dit preparaat zijn verschillende nadelen verbonden. Men dient zeven inspuitingen te geven. In sommige gevallen kunnen hierbij vrij heftige entreacties optreden. Bovendien is de therapeutische werkzaamheid van dit vloeibare stafylokokken-toxoïde nimmer in een dubbel blinde proef getoetst. Hiertegenover staat het in het beschreven onderzoek onderzochte stafylokokken-fosfaattoxoid, waarvan een, zij het zeer bescheiden, therapeutische werkzaamheid werd aangetoond. Van dit preparaat behoeven slechts twee inspuitingen te worden toegediend. Onaangename entreacties werden hierbij niet waargenomen. Het verdient dus aanbeveling het stafylokokken-fosfaattoxoid toe te passen ter inleiding of ondersteuning van andere therapieën. Dit preparaat komt speciaal in aanmerking als inleiding van een behandeling met een autovaccin. Het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid zal in den vervolge het reeds meer genoemde vloeibare stafylokokken-toxoïde niet meer uitgeven. Het Staf.-P.T. wordt hiervoor in de plaats gesteld.

Samenvatting. Een onderzoek wordt beschreven naar de therapeutische waarde van stafylokokken-fosfaattoxoid (Staf.-

P.T.) bij de behandeling van furunculosepatiënten. Dit onderzoek was opgezet als een „dubbel blinde” proef, waarbij als placebo werd gebruikt een suspensie van aluminiumfosfaat in fysiologische zoutoplossing in dezelfde concentratie aanwezig als in het Staf.-P.T. Als resultaat van dit onderzoek kan het feit worden genoemd dat deze stof de furunkels sneller tot genezing bracht dan bij toepassing van het placebo het geval was. Het Staf.-P.T. kan als een bescheiden aanwinst worden gezien ter inleiding of ondersteuning van andere therapieën, bijvoorbeeld de behandeling met autovaccins, respectievelijk met antibiotica. Het zal het zogenaamde vloeibare, ongezuiverde, niet-geadsorbeerde stafylokokken-toxoïde kunnen vervangen.

Summary. Results obtained with staphylococcal phosphate toxoid (Staph.-P.T.) in the treatment of furunculosis. The value of Staph.-P.T. in the treatment of furunculosis was investigated in a double blind test, using as placebo a suspension of aluminium phosphate in physiological saline, of the same concentration as that present in the Staph.-P.T. The test showed that furuncles treated with Staph.-P.T. healed slightly more quickly than those treated with the placebo. Staph.-P.T. can be considered a modest acquisition, useful in introducing or supporting other therapies, e.g. treatment with autovaccines or antibiotics. The new toxoid can replace the so-called „liquid”, unpurified non-adsorbed staphylococcal toxoid.

- Antona, D. d' (1958), Compt. Rend 4e Congrès Int. de Stand. Biol. Bruxelles, 1.
Blair, J. E. (1962), Bact. Rev. 26, 375.
Dillenberg, H. (1962), Canad. J. Publ. Hlth. 53, 248.
Dolman, C. E. en J. S. Kitching (1935), J. Pathol. Bact. 41, 137.
Greenberg, L. (1963), Canad. Med. Ass. J. 89, 396.
Harrison, K. J. (1963), Brit. Med. J. II, 149.
Haskell, Th. H. en S. Hanessian (1963), Nature 199, 1074.
Parish, H. J. en D. A. Cannon (1960), Brit. Med. J. I, 743.
Prakken, J. R. (1960), Ned. T. Geneesk. 104, 2097.
Tasman, A., A. C. Brandwijk, A. Marseille, J. D. van Ramshorst en J. van der Slot (1952), Antonie v. Leeuwenhoek 18, 336.
Tasman, A. en J. M. Deveer (1960), huisarts en wetenschap 3, 375.
Voskresenkii, B. V., A. J. Dmitrieva and Z. I. Lebedeva (1961), J. Microbiol. Epidem. Immunol. 32, 39.

Orthopedische behandeling van reumatische aandoeningen*

DOOR F. DUIJFJES, ORTHOPEDISCH CHIRURG TE LEIDEN

Hoewel de orthopedische behandeling van reumatische aandoeningen ook vele conservatieve maatregelen omvat, zoals de contractuurbehandeling, gipsspalken, voorschrijven en controleren van corrigerende en steunende apparaten en orthopedisch schoeisel, zal ik mij beperken tot het chirurgisch-orthopedisch ingrijpen. Hoofdobject van deze ingrepen is het zieke gewricht. Een tweede object vormen pezen en peesscheden.

Bij alle chirurgische ingrepen aan een gewricht zijn wij voor het bereiken van een optimaal resultaat afhankelijk van de wilsinspanning van de patiënt. De ingreep verstoort vrijwel altijd een evenwichtstoestand, al was die ook gebrekkig. De patiënt

moet een nieuw, naar wij hopen, beter evenwicht veroveren. Wordt een pijnlijk gewricht door artrose pijnloos en stijf gemaakt, dan moet de verloren beweging door andere gewrichten worden overgenomen. Er moet compensatie worden gevonden om van deze pijnloosheid vol profijt te trekken. Verbeterd men operatief de bewegingsmogelijkheid in een gewricht, dan moet de werkelijke verbetering eerst ten koste van veel pijn en moeite worden bereikt, en dan door langdurig voortgezette inspanning worden behouden.

Tussen de patiënt met reumatoïde arthritis en die met arthrosis deformans bestaan er in deze opzichten zeer grote verschillen. De reumatoïde arthritis is een systeemziekte. Vrijwel steeds zijn er meer gewrichten tegelijk aangetast door de chronische ontsteking. Bovendien zijn spieren en fasciën, eventueel

* Huisartsencursus Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk. Boerhaave-cursus, oktober 1962.