

Over het verband tussen difterië morbidity en de uitslag van de Schickproef

DOOR DR A. TASMAN*, W. VERBEEK, HUISARTS TE HOOGLAND EN DR J. J. M. VAN TULDER**

Inleiding. Het is een bekend feit, dat niet kunstmatig geïmmuniseerde kinderen, levende in een omgeving met een relatief hoge difterië morbidity zich, zonder manifest ziek te worden, door het herhaalde contact met difterië bacteriën een zekere mate van „natuurlijke” immuniteit verwerven, hetgeen in een negatieve Schickreactie tot uiting kan komen.

In dit verband moge verwezen worden naar het proefschrift van *De Ruiter*, waarin aan deze door hem genoemde „symptoomloze immunisering” uitvoerig aandacht wordt besteed. Het door *De Ruiter* besproken principe van de „symptoomloze immunisering” wordt door *Lereboullet* en *Joannon* omschreven als „Immunisation occulte”, door *Von Pfandler* als „Stille Feiung” en door *Reiter* als „Stumme Infektion”.

In 1923 en volgende jaren publiceerde *Dudley* (1923, 1926, 1932) een drietal studies, waarbij de samenhang tussen difterië morbidity en de uitslag van de Schickproef duidelijk naar voren kwam. De Royal Naval School te Greenwich omvatte ten tijde van het eerste onderzoek (1923) ongeveer 1000 interne en 100 tot 120 externe leerlingen. Op deze school kwamen twee difterië-epidemieën voor (januari-mei 1919: 65 gevallen; mei-juli 1921: 20 gevallen). In 1922 werd bij 831 leerlingen de Schickreactie bepaald met de volgende resultaten (zie *tabel 1*).

In 1924 vertoonden de interne leerlingen een aanzienlijk lager percentage positieve Schickreacties dan de externe (16 procent tegenover 50%). Uit het in 1932 gepubliceerde onderzoek blijkt onder meer het verband tussen de duur van het verblijf op deze school en de „case-rate per 1000 persons”, de „carrier-rate per cent” en het „percent Schick-positives” (zie *tabel 2*).

Tesch publiceerde een onderzoek over het verband tussen de uitslag van de Schickproef en het sociale milieu der onderzochte personen in Batavia. Een groot aantal leerlingen van verschillende scholen te Batavia werd in dit onderzoek betrokken. De voornaamste resultaten hiervan zijn in *tabel 3* samengevat.

Naar aanleiding van deze cijfers komt *Tesch* tot de volgende uitspraak: „Level of prosperity, age and sex are the all important factors which exercise their

influence upon the rates of Schick-positives” (pag. 177). Na een vergelijking van zijn eigen onderzoeken met die van anderen, eveneens verricht in tropische gebieden, komt *Tesch* tot de volgende conclusies: in tropische gebieden vindt een snellere immunisatie plaats, in hoofdzaak te verklaren door nauwer contact en lager sociaal milieu. Het is niet waarschijnlijk, dat het klimaat op zichzelf hiervoor verantwoordelijk is. Rasverschillen spelen misschien ook een rol, maar dit is niet bewezen. „The conclusion can be made that the majority of authors regard contact with the agent resulting in either clinical or subclinical infection. It is very likely that the diphtheria bacilli found in the ulcerating wounds etc. are responsible for the very rapid immunization

Tabel 1. Verband tussen contact met difterië en de uitslag van de Schickproef (*Dudley*, 1923)

Groep	Omschrijving	Aantal	Percentage Schickpositief	Percentage Schicknegatief
1	Maakten beide epidemieën mee	188	5	95
2	Maakten één epidemie mee	540	16	84
3	Maakten geen epidemie mee	103	85	15

Tabel 2. Verband tussen het aantal jaren verblijf in de „Royal Naval School” te Greenwich en het aantal gevallen van difterië, het aantal bacillendragers en het percentage Schickpositieven (*Dudley*, 1932)

Aantal jaren verblijf in Greenwich Naval School	< 1	1-2	2-3	≥ 3
Gemiddelde aantal gevallen van difterië per 1000 personen	10	3.9	3.0	2.1
Gemiddelde aantal bacillendragers in procenten	9.7	7.3	3.3	2.7
Gemiddeld percentage Schickpositieven ..	40	21	14	8.0

Tabel 3. Uitslag van de Schickproef bij kinderen welke verschillende scholen te Batavia bezoeken, in verband met sociale milieu, leeftijd en geslacht (*Tesch*)

	Schickpositieven in procenten van het aantal onderzochte kinderen				
	Totaal	Leeftijd		Geslacht	
		5 tot 8 jaar	ouder dan 8 jaar		
		Jongens	Meisjes		
1. „Native Schools”	5	5.7	3.7	4.3	7.6
2. Chinese Scholen	18.9	21.8	17.9	15.1	25.3
3. „Holland-Indian Schools” ...	23.7	31.2	18.1	16.1	35.5
4. Europese Scholen	66.2	74.4	61.0	64.2	68.8

* Hoofd van het Laboratorium voor serum- en vaccinzivering van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht.

** Statisticus, verbonden aan de Nederlandse Stichting voor Statistiek, 's-Gravenhage.

shown by the Native children of low level of prosperity" (pag. 185).

Gedurende de jaren 1950-1951 werd door *Tasman en Lebret* (1954, 1955) te Zeist een onderzoek uitgevoerd betreffende de werkzaamheid van het difterie-fosfaattoxoïde. Alle in dit onderzoek opgenomen personen werden vooraf door het uitvoeren van de Schickproef op hun „vatbaarheid voor difterie" onderzocht. Allen werden daarna tegen difterie geïmmuniseerd.

In de geciteerde publikaties werd er met nadruk op gewezen dat de resultaten van het onderzoek min of meer specifiek zijn voor de jaren, waarin het werd uitgevoerd. Anders gezegd, het al dan niet positief uitvallen van de eerste Schickreactie (voorafgaande aan de immunisatie) zal mede afhankelijk zijn van de ten tijde van het onderzoek en in de voorafgaande jaren bestaande difteriemorbiditeit.

Sinds 1950 is in Nederland de difteriemorbiditeit zeer aanzienlijk gedaald (in 1950: 2985 aangegeven gevallen; in 1961: 16), terwijl de kunstmatige ontvooimaking tegen deze ziekte, vooral voor zuigelingen, kleuters en schoolkinderen, sinds 1953 met kracht ter hand werd genomen.

Door min of meer toevallige omstandigheden waren wij in staat in de gemeente Hoogland (bij Amersfoort), waar sinds 1952 geen difterie is voorgekomen doch waar slechts zeer weinig tegen deze ziekte was geïmmuniseerd, een groot aantal kinderen en volwassenen met behulp van de Schickproef te onderzoeken. Het betrof hier in hoofdzaak niet-geïmmuniseerden, die in het verleden niet aan difterie hadden geleden. De resultaten van dit onderzoek werden vergeleken met de in 1950-1951 te Zeist verkregen gegevens. Tevens waren wij in de gelegenheid een soortgelijk onderzoek uit te voeren bij een aantal oudere kinderen en volwassenen in de gemeente Nieuwenhagen (Limburg), waar in de afgelopen tien jaar (1950-1960) wel gevallen van difterie zijn voorgekomen. Ook de uit het Nieuwenhaagse materiaal in ons onderzoek opgenomen personen hadden in het verleden nimmer aan difterie geleden en waren niet tegen deze ziekte geïmmuniseerd.

Alle te Hoogland en Nieuwenhagen met behulp van de Schickproef onderzochte personen werden vervolgens tegen difterie en tetanus geïmmuniseerd (te Hoogland met 2 x 0,5 ml difterie-tetanusfosfaattoxoïde (D.T.) te Nieuwenhagen om speciale redenen (zie onder) met 2 x 0,2 ml van deze entstof). Te Hoogland werden de kinderen tot en met de leeftijd van vijf jaar door middel van 3 x 0,5 ml difterie-kinkhoest-tetanusfosfaattoxoïde (D.K.T.) tevens tegen kinkhoest geïmmuniseerd. Voor zover dit mogelijk was, werd bij de aanvankelijk Schickpositief reagerende personen een tot drie maanden na de tweede D.T.-injectie opnieuw de Schickproef uitgevoerd. Degenen die hierbij positief reageerden ontvingen een derde inspuiting van de combinatieëntstof, waardoor met zekerheid een zeer goede immuniteit tegen difterie (en tetanus) werd verkregen (zie on-

der andere *Tasman en Lebret*, *Tasman en Huygen*).*

Gebruikte materialen. Schickreagens. Het Schickreagens voldeed aan de internationaal daaraan gestelde eisen (Perm. Comm. League of Nations, 1931). De „controlevloeistof" bestond uit het gedurende 30 minuten op 85 °C verhitte Schickreagens.

Entstoffen. Het difterie-tetanusfosfaattoxoïde bestaat uit gezuiverd difterie- en tetanustoxoïde, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Per ml bevat deze entstof 30 Lf difterietoxoïde, 10 Lf tetanustoxoïde en 3 mg $AlPO_4$. Het difterie-kinkhoest-tetanusfosfaattoxoïde bestaat uit gezuiverd difterie- en tetanustoxoïde en gedode kinkhoestbacteriën, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Het bevat per ml 30 Lf difterie-, 10 Lf tetanustoxoïde, $40 \cdot 10^9$ kinkhoestkiemen en 3 mg $AlPO_4$.

Het aflezen van de Schickreactie. Drie dagen na de inspuiting der Schickreagentia (Schick- en controlevloeistof) werd de reactie afgelezen. Hierbij doen zich vier mogelijkheden voor:

	Schickreagens	Controlevloeistof
a	—	—
b	+	+
c	+	—
d	++	+

De reacties a en b worden als negatieve Schickreacties beschouwd, terwijl de onder c en d vermelde uitslagen als positief worden geregistreerd. Op de betekenis van de positieve reacties op de inspuiting der controlevloeistof (de zogenaamde „pseudoreacties") zal later worden teruggekomen.

Resultaten. Vergelijking van de resultaten van de eerste Schickproef in Hoogland bij mannen en bij vrouwen. Te Hoogland werd de Schickproef uitgevoerd bij 1120 personen. 118 hiervan waren wel, 1002 niet geïmmuniseerd. Van de geïmmuniseerden reageerden er 17 (dit is 14 procent) Schickpositief, van de niet-geïmmuniseerden 671 (dit is 67 procent). De groep der geïmmuniseerden is te gering van omvang om een nadere analyse mogelijk te maken. Bovendien is zij voor ons onderzoek van weinig betekenis en zal dus verder onbesproken blijven. *Tabel 4* geeft de uitslag van de Schickproef per leeftijd voor mannen en vrouwen apart.

* Bij ons onderzoek te Nieuwenhagen ondervonden wij veel steun en medewerking van de heren Mr H. Vrouwenraets, burgemeester van Nieuwenhagen, Dr H. P. S. Verheggen, provinciaal kinderarts voor Limburg, Th. Schaffers, geneeskundig inspecteur voor de provincie Limburg, G. W. J. Snijders, L. E. J. Snijders en W. D. G. Loyson, huisartsen te Nieuwenhagen, Zr J. van Moorsel, districtsverpleegster van het Limburgse Groene Kruis en Mej. C. A. Hannik, arts, verbonden aan het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht. Een woord van dank aan hen allen is hier zeker op zijn plaats.

Tabel 4. Uitslag van de eerste Schickproef te Hoogland voor niet-geïmmuniseerde mannen en vrouwen (1961-1962)

Leeftijd in jaren	Niet-geïmmuniseerden te Hoogland (1961-1962)					
	Mannen			Vrouwen		
	Aantal waarnemingen	Schickpositief		Aantal waarnemingen	Schickpositief	
	Absoluut	Percentage		Absoluut	Percentage	
4	4	3	—	9	8	—
5	20	10	50	15	9	60
6	26	20	77	20	17	85
7	39	29	74	42	35	83
8	41	34	83	42	34	81
9	39	33	85	39	31	80
10	46	38	83	22	20	91
11	43	36	84	33	28	85
12	18	15	83	18	18	100
13	10	10	100	24	24	100
14	14	12	86	13	10	77
15	14	11	79	13	9	69
16	12	9	75	11	7	64
17	12	7	58	8	5	—
18-20	16	6	38	27	19	70
21-25	13	2	15	24	4	17
26-30	18	1	6	34	6	18
31-35	30	12	40	27	11	41
36-40	26	15	58	24	15	63
41-50	33	21	64	35	22	63
51 en ouder	29	8	28	19	7	39
Totaal	503	332	66	499	339	68

Opmerking: Bij minder dan 10 waarnemingen zijn geen percentages berekend.

Het percentage Schickpositieven is in totaal gezien bij de vrouwen iets hoger dan bij de mannen. Dit zou veroorzaakt kunnen zijn door een verschil in leeftijdsopbouw aangezien, zoals uit de cijfers duidelijk blijkt, de percentages sterk met de leeftijd variëren.

Een vergelijking per leeftijdscategorie leert dat over het algemeen de verschillen tussen de percentages voor de mannen en die voor de vrouwen van dezelfde leeftijd betrekkelijk klein zijn, ondanks het vaak kleine aantal waarnemingen, dat, alleen al reeds op grond van het toeval, vrij grote verschillen had kunnen opleveren, zonder dat van significantie sprake is. Gezien het bovenstaande, behoeft voor de

Tabel 5. Uitslag van de eerste Schickproef te Hoogland (1961-1962), Zeist (1950-1951) en Nieuwenhagen (1962)

Leeftijd in jaren	Niet-geïmmuniseerden								
	Hoogland			Zeist			Nieuwenhagen		
	Aantal waarnemingen	Schickpositief		Aantal waarnemingen	Schickpositief		Aantal waarnemingen	Schickpositief	
	Absoluut	Percentage		Absoluut	Percentage		Absoluut	Percentage	
4	13	11	85	243	189	78	—	—	
5	35	19	54	120	90	75	—	—	
6	46	37	80	253	109	43	—	—	
7	81	64	79	150	68	45	—	—	
8	83	68	82	117	28	24	—	—	
9	78	64	82	102	16	16	—	—	
10	68	58	85	91	9	10	—	—	
11	76	64	84	106	20	19	—	—	
12	36	33	92	97	9	9	—	—	
13	34	34	100	123	26	21	11 ¹⁾	0	
14	27	22	82	98	15	15	—	—	
15	27	20	74	49	7	14	—	—	
16	23	16	70	38	14	37	17 ²⁾	1	
17-18	38	25	66	64	13	20	18	8	
19-20	25	12	47	23	9	39	13	4	
21-25	37	6	16	16	6	38	28	3	
26-30	52	7	14	20	7	35	51	7	
31-35	57	23	40	16	6	38	60	16	
36-40	50	30	60	18	9	50	64	27	
41-50	68	43	63	19	10	53	77	26	
51 en ouder	48	15	31	19	4	21	49	11	

1) 13 en 14 jaar tezamen

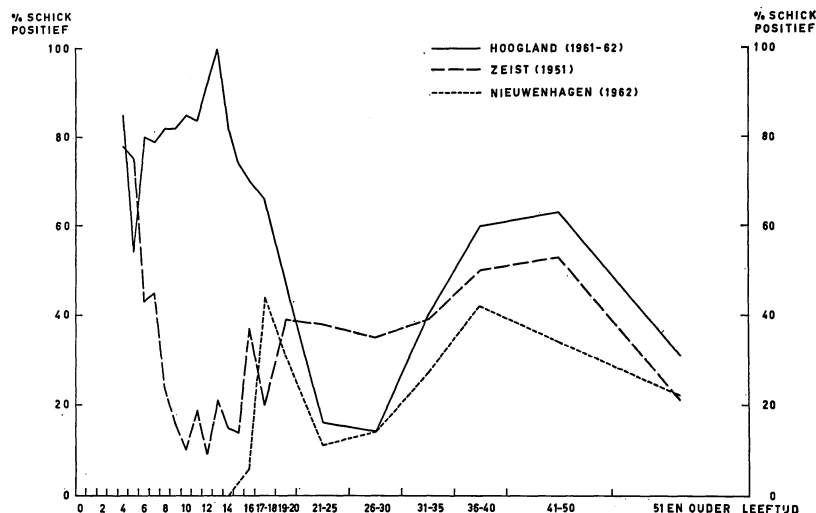
2) 15 en 16 jaar tezamen

vergelijking van Hoogland met Zeist en Nieuwenhagen geen onderscheid gemaakt te worden tussen mannen en vrouwen.

Vergelijking van de resultaten van de eerste Schickproef bij niet-geïmmuniseerden in Hoogland, Zeist en Nieuwenhagen. De hierop betrekking hebbende gegevens zijn in tabel 5 samengevat. De in deze tabel vermelde procentuele gegevens zijn grafisch weergegeven in figuur 1.

Bespreking der resultaten. Alvorens een interpretatie van de bovenstaande cijfers te geven, zij eerst gememoreerd dat Hoogland een typisch agra-

Figuur 1. Uitslag van de eerste Schickproef te Hoogland (1961-1962), Zeist (1950-1951) en Nieuwenhagen (1962)



rische gemeente is, betrekkelijk dun bevolkt en tamelijk geïsoleerd gelegen, terwijl Nieuwenhagen een vrij dicht bevolkte mijnwerkersplaats is, waar relatief veel vreemdelingen wonen. In Hoogland werden na 1952 tot op heden geen difteriegevallen waargenomen; de laatste twee gevallen werden in 1952 geconstateerd; in Nieuwenhagen zijn er in dezelfde periode 71 waargenomen. Het vreemdelingen element zal aan dit laatste zeker ten dele debet zijn (zie *Doege, Levy en Heath*).

In tabel 6 zijn de difteriemorbiditeitscijfers per 10.000 inwoners voor Hoogland, Zeist en Nieuwenhagen voor de in aanmerking komende jaren samengevat.

Wat blijkt nu? In Hoogland (tabel 5, figuur 1) is het percentage Schickpositieven bij personen tussen 8 en 15 jaar zeer hoog (gemiddeld 85 procent), terwijl in Zeist voor de overeenkomstige groep juist een zeer laag percentage (gemiddeld 16 procent) werd waargenomen. Er zij hier op gewezen dat difterie een infectieziekte is, die vooral bij kinderen voorkomt, waarbij de morbiditeit het hoogst is in de leeftijdsgroepen van drie tot tien jaar (zie *figuur 2*).

De omstandigheid dat in de laatste jaren de difteriemorbiditeit zich niet meer bij kinderen concentreert betekent niet, dat kinderen thans niet meer gevoelig voor difterie zouden zijn. Het verschijnsel als zodanig is thans niet meer waarneembaar. (In 1961 werden in Nederland in totaal slechts 16 gevallen van difterie aangegeven; in 1962 bedroeg dit aantal 15; in 1963 slechts 5).

Het karakter van de ziekte zelf is door de immunisaties vanzelfsprekend niet veranderd. Zodra de inenting zou worden gestopt en enkele gevallen van difterie van elders zouden worden geïntroduceerd, zou na een aantal jaren weer dezelfde morbiditeitsverdeling optreden.

Kinderen van ongeveer drie tot tien jaar zijn gepredisponeerd voor difterie. Deze „voor difterie gepredisponeerde leeftijd” kan dus twee dingen betekenen: a een relatief hoge difteriemorbiditeit en b het vermogen zich langs de weg van een subklinische infectie tegen deze ziekte te immuniseren. De

Tabel 6. Difteriemorbiditeit te Hoogland, Zeist en Nieuwenhagen gedurende de jaren 1941-1960.

Jaar	Aantal difteriegevallen per 10.000 inwoners		
	Hoogland	Zeist	Nieuwenhagen
1941	—	4	184
1942	15	30	42
1943	62	70	73
1944	104	85	35
1945	26	99	31
1946	48	53	27
1947	—	18	26
1948	9	2	10
1949	5	3	4
1950	—	8	8
1951	—	6	—
1952	4	2	3
1953	—	—	7
1954	—	—	6
1955	—	—	—
1956	—	—	53
1957	—	—	13
1958	—	—	16
1959	—	—	2
1960	—	—	—

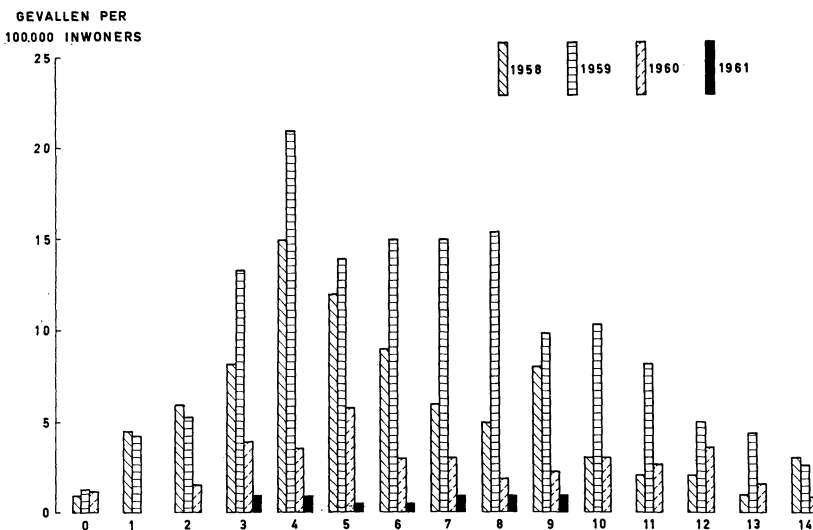
uit ons onderzoek verkregen resultaten zijn met het onder b genoemde feit goed te verklaren.

Nemen wij allereerst Zeist. Het laagtepunt der Schickpositieven lag in 1951 bij degenen, die toen tussen acht en vijftien jaar oud waren (zie tabel 5 en figuur 1).

De difteriemorbiditeit was hoog in Zeist in de jaren 1942-1947 (tabel 6). Dit zijn juist de jaren waarin de beschouwde groep in de voor difterie gepredisponeerde leeftijd was (drie tot tien jaar). In de jaren vóór 1942 was er weinig difterie in Zeist; wij zien dan ook, dat het percentage Schickpositieven vanaf vijftien jaar stijgt. Ook aan de andere zijde, namelijk voor de vier- tot en met zeven-jarigen is het percentage Schickpositieven hoog; dit is begrijpelijk, want zij hebben vanaf het derde jaar na hun geboorte betrekkelijk weinig difterie in hun omgeving meegemaakt.

Samenvattend is het beeld in *tabel 7* weergegeven.

Beschouwen we vervolgens Hoogland. Wij constateren hier een laag percentage Schickpositieven



Figuur 2. Difteriemorbiditeit in Nederland 1958-1961

bij de 21- tot 30-jarigen. Deze personen waren in de voor difterie gepredisponeerde leeftijd, juist in de periode (1942-1946) dat in Hoogland veel difterie heerste (tabel 6). Na 1946 is er in Hoogland betrekkelijk weinig difterie voorgekomen. Zij, die toen nog geen drie jaar oud waren hebben dus weinig kans gehad op de voor difterie gepredisponeerde leeftijden met difterie in aanraking te komen. In 1962 waren zij de groep dergenen die nog geen 19 jaar oud waren. De percentages der Schickpositieven zijn bij deze personen dan ook beduidend hoger dan het minimum van 14 procent bij de 21- tot 30-jarigen. De daling van de lijn, indien wij van 13 jaar teruggaan naar 5 jaar, zou mogelijk zijn oorzaak daarin kunnen vinden, dat ook voor Hoogland de laatste jaren de afgeslotenheid niet meer zo volledig is geweest als vroeger. In 1957 werden namelijk te Hoogland de eerste „industriewoningen” in gebruik genomen, dat wil zeggen te Amersfoort werkzame industriearbeiders werden te Hoogland gehuisvest, waardoor een groter contact tussen de inwoners van Hoogland en de te Amersfoort werkzame personen ontstond. Samenvattend krijgen wij voor Hoogland het beeld, zoals dit in *tabel 8* is weergegeven.

Beschouwen we tenslotte Nieuwenhagen. Hier vertoont de lijn twee dieptepunten, namelijk één bij dertien tot zestien jaar en één bij 21 tot 30 jaar. Het laatste dieptepunt laat zich op gelijke wijze verklaren als het dieptepunt te Hoogland. Te Nieuwenhagen kwamen in de jaren 1941 tot en met 1947 veel difterieggevallen voor (tabel 6). De thans 21- tot 30-jarigen verkeerden toen in de voor difterie gepredisponeerde leeftijd, zodat hun negatieve Schickreactie in 1962 begrijpelijk is. Doch hoe staat het met het dieptepunt voor de dertien- tot zestienjarigen? Deze personen waren drie tot tien jaar voordat het onderzoek plaats vond in de voor difterie gepredisponeerde leeftijd. Bezien wij thans tabel 6, dan blijkt dat in 1956 (dus zes jaar voor het onderzoek) een difterieëxpositie in Nieuwenhagen heeft plaatsgevonden. Een en ander stemt dus zeer goed overeen met de betekenis van de „voor difterie gepredisponeerde leeftijd”.

De top in het percentage Schickpositieven, met name voor de 17- tot 18-jarigen correspondeert met een voor difterie gepredisponeerde leeftijd in de jaren 1947-1955 waarin in Nieuwenhagen betrekkelijk weinig difterie voorkwam. Ook hier dus hebben wij op overtuigende wijze het beeld van het verloop der percentages Schickpositieven verklaard. Een en ander is in *tabel 9* samengevat.

De pseudo-Schickreactie. Bij de onderzochte personen te Hoogland (1961-1962) deed zich in 3 procent van de gevallen een pseudo-Schickreactie voor (+, + of ++, +; zie schema Schickreagens/controlelevloestof). Dit percentage komt vrijwel overeen met het getal voor Zeist (1950-1951) dat 2 procent bedroeg. In Nieuwenhagen evenwel was het percentage pseudo-Schickreacties relatief hoog (14). *Tabel 10* geeft een totaal beeld der waargenomen

Tabel 7. Verband tussen difteriemorbiditeit en uitslag der Schickproef te Zeist (1950-1951)

Zeist: tussen 1942 en 1947 relatief veel difterie		
Jaar	Leeftijd	Leeftijd in 1951
1942	3 jaar	12 jaar
1942	10 jaar	19 jaar

1947	3 jaar	7 jaar
1947	10 jaar	14 jaar

Verwachting: percentage Schickpositieven zal laag zijn bij personen van 7 tot en met 19 jaar.

Waarneming: percentage Schickpositieven is laag bij personen van 8 tot en met 15 jaar.

Tabel 8. Verband tussen difteriemorbiditeit en uitslag der Schickproef te Hoogland (1961-1962)

Hoogland: tussen 1942 en 1946 relatief veel difterie		
Jaar	Leeftijd	Leeftijd in 1962
1942	3 jaar	23 jaar
1942	10 jaar	30 jaar

1946	3 jaar	19 jaar
1946	10 jaar	26 jaar

Verwachting: percentage Schickpositieven zal laag zijn bij personen van 19 tot en met 30 jaar.

Waarneming: percentage Schickpositieven is laag bij personen van 21 tot en met 30 jaar.

Tabel 9. Verband tussen difteriemorbiditeit en uitslag der Schickproef te Nieuwenhagen (1962)

Nieuwenhagen: tussen 1941 en 1947 en in 1956 relatief veel difterie		
Jaar	Leeftijd	Leeftijd in 1962
1941	3 jaar	24 jaar
1941	10 jaar	31 jaar

1947	3 jaar	18 jaar
1947	10 jaar	25 jaar

1956	3 jaar	9 jaar
1956	10 jaar	16 jaar

Verwachting: percentage Schickpositieven zal laag zijn van 18 tot en met 31 jaar, alsmede bij personen tussen 9 en 16 jaar. Tussen deze twee groepen zal een top in het percentage zijn.

Waarneming: percentage Schickpositieven is laag bij personen beneden 17 jaar, alsmede bij personen van 21 tot en met 30 jaar. Tussen deze twee groepen is het percentage betrekkelijk hoog.

Schickreacties te Hoogland, Zeist en Nieuwenhagen.

In *tabel 11* zijn de waargenomen pseudo-Schickreacties voor Hoogland en Nieuwenhagen naar leeftijd gerangschikt.* Uit deze cijfers blijkt dat het optreden der pseudoreacties sterk leeftijdsgebonden is. Bij personen beneden vijftien jaar is geen enkele maal een pseudo-Schickreactie waargenomen. Aangezien in Hoogland ruim 60 procent van de onderzochten nog geen vijftien jaar oud was, terwijl het overeenkomstige percentage te Nieuwenhagen slechts drie bedroeg, is hiermede het globale verschil in dit opzicht tussen Hoogland en Nieuwenhagen verklaard.

In de leeftijdsgroep van 15 tot 30 jaar ligt het percentage pseudo-Schickreacties te Nieuwenhagen

* Voor Zeist zijn de overeenkomstige gegevens niet meer aanwezig.

significant hoger dan te Hoogland ($P < 0,001$). De bewoners van Nieuwenhagen hebben de laatste jaren — na 1952 — vrij veel contact gehad met difterie. Op grond daarvan mocht niet alleen een natuurlijke immunisatie, maar ook een zekere sensibilisatie ten opzichte van het difterie-antigeen worden verwacht, hetgeen het betrekkelijk hoge percentage pseudo-Schickreacties genoegzaam verklaart.

Resultaat der immunisaties. Alle personen te Hoogland werden met twee inspuitingen van 0,5 ml difterie-tetanusfosfaattoxoiden tegen difterie en tetanus geïmmuniseerd.** Te Zeist werden indertijd twee injecties van 0,5 ml difteriefosfaattoxoiden gegeven.*** Daar in Nieuwenhagen, in verband met het betrekkelijk grote aantal positieve pseudo-Schickreacties, sterke entreacties waren te verwachten, werd de dosis aldaar gesteld op $2 \times 0,2$ ml D.T. in plaats van $2 \times 0,5$ ml, zulks mede op grond van door Tasman en Van Zeben nog niet gepubliceerde resultaten, verkregen bij een onderzoek over de immunisatie van verpleegsters tegen difterie en tetanus. Hierbij bleek dat bij deze betrekkelijk jonge personen met $2 \times 0,2$ ml D.T. een goede immuniteit tegen difterie en tetanus werd bereikt. Desondanks bereikten ons te Nieuwenhagen vrij veel klachten over entreacties, zowel op de 1e als op de 2e entstofinjectie. Zoals te verwachten was, kwamen deze klachten in meerderheid voor bij personen met een positieve pseudo-Schickreactie. Dit is een logische samenhang. Beide verschijnselen duiden op een sensibilisatie tegen het difterieantigeen.

Wij waren in staat te Hoogland een aantal personen, dat een positieve eerste Schickreactie vertoonde een maand na de tweede vaccinjectie opnieuw met de Schickproef te onderzoeken.

Te Nieuwenhagen konden wij dezelfde controle bij een beperkt aantal volwassenen uitvoeren, ongeveer drie maanden na de tweede vaccinjectie. In tabel 12 zijn de resultaten van deze immuniteitscontrole (uitgedrukt als „Schickomslagpercentage”) vergeleken met overeenkomstige waarnemingen te Zeist (1950-1951).

Het Schickomslagpercentage te Nieuwenhagen is significant lager dan de overeenkomstige waarden te Zeist en Hoogland. Hiervoor zijn twee oorzaken aan te wijzen: 1e de verlaagde antigeendoses en 2e het leeftijdsverschil tussen de volwassenen te Nieuwenhagen enerzijds en de kinderen te Hoogland en Zeist anderzijds.

Tasman, *Bangma* en *Smith* vonden bij de immunisatie van tuberculosepatiënten tegen tetanus een duidelijke invloed van de leeftijd der patiënten op het resultaat der immunisatie. Ook Tasman en Huygen konden bij de immunisatie van ongevalspatiënten tegen tetanus een dergelijke invloed van de leeftijd duidelijk waarnemen. Oudere personen laten

** Te Hoogland ontvingen de kinderen tot en met vijf jaar drie injecties D.K.T.

*** Daarna werden de jonge kinderen tot en met de leeftijd van drie jaar eveneens tegen kinkhoest gevaccineerd.

Tabel 10. Reacties op de eerste Schickproef te Hoogland (1960-1961), Zeist (1950-1951) en Nieuwenhagen (1962)

Soort reactie	Hoogland (1960-1961)		Zeist (1950-1951)		Nieuwenhagen (1962)	
	Aantal waarnemingen	Percentage	Aantal waarnemingen	Percentage	Aantal waarnemingen	Percentage
Negatief						
— —	417	37	2824	69	249	64
+ +	15	1	45	1	36	9
Totaal	432	38	2869	70	285	73
Positief						
+ —	665	60	1179	29	86	22
++ +	23	2	20	1	17	5
Totaal	688	62	1199	30	103	27
Totaal aantal waarnemingen	1120	100	4068	100	388	100
Hiervan pseudo-reacties	38	3	65	2	53	14

Tabel 11. Pseudo-Schickreacties te Hoogland (1961-1962) en Nieuwenhagen (1962), verdeeld naar de leeftijd der betrokkenen

Leeftijd	Hoogland (1961-1962)			Nieuwenhagen (1962)		
	Waarvan met pseudo-Schickreacties		Percentage	Waarvan met pseudo-Schickreacties		Percentage
	Aantal waarnemingen	Aantal		Aantal waarnemingen	Aantal	
Beneden 15 jaar	694	0	0	11	0	0
15-20 jaar	114	2	2	48	6	13
21-30 jaar	89	6	7	79	14	18
31-40 jaar	107	14	13	124	21	17
41-50 jaar	68	9	13	77	8	10
51 jaar en ouder	48	7	14	49	4	8

Tabel 12. „Schick-omslagpercentages” te Zeist (1950-1951), Hoogland (1961-1962) en Nieuwenhagen (1962)

Plaats	Jaar van onderzoek	Entstof	Doserings in ml	Aantal gecontroleerde personen	Schicknegatief geworden	
					Aantal	Percentage
Zeist	1950-1951	D	$2 \times 0,5$	1139	1196	99,7
Hoogland	1961-1962	D.T.	$2 \times 0,5$	386	383	99,2
Nieuwenhagen	1962	D.T.	$2 \times 0,2$	47	40	85,0

zich moeilijker tegen tetanus immuniseren dan jongere. Het is zeer waarschijnlijk dat ook bij de immunisatie tegen difterie soortgelijke factoren een rol spelen.

Alle personen die een positieve controle-Schickreactie vertoonden, ontvingen een derde antigeeninspuiting (0,5 of 0,2 ml D.T.), om een voldoende immuniteit te verkrijgen.

Algemene beschouwing. Het in het bovenstaande opnieuw aangetoonde verband tussen de difteriemorbiditeit en de uitslag van de Schickproef geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen. Niet-ge-

vaccineerde kinderen, die in de „voor difterie gepredisponeerde leeftijd” (ongeveer drie tot tien jaar) leven in een omgeving met een relatief hoge difteriemorbiditeit zullen een grote kans hebben, deze ziekte te krijgen, en zo dit laatste niet gebeurt, zich via een subklinische infectie zodanig tegen difterie immuniseren, dat een groot aantal van hen op latere leeftijd een negatieve Schickreactie zal vertonen. Omgekeerd echter zullen kinderen van deze leeftijdsgroepen, levende in een omgeving met een lage difteriemorbiditeit respectievelijk bij afwezigheid van difterie, deze kans van een subklinische immunisatie missen. Zij zullen derhalve op deze en latere leeftijd in grote meerderheid een positieve Schickreactie vertonen. Het zal duidelijk zijn, dat dit laatste ernstige risico's scheidt. Mocht in een dergelijke niet-immune bevolkingsgroep plotseling een aantal difterievallen worden geïntroduceerd, dan zou dit tot een explosie van difterie kunnen leiden.

De praktische les, die wij hieruit moeten trekken luidt als volgt: Ook in difterievrije tijden, zoals wij in Nederland en elders thans beleven, dient de actieve immunisatie tegen difterie (en andere infectieziekten) met de meeste energie te worden voortgezet. Alleen op deze wijze kunnen wij er zeker van zijn, dat het vroegere schrikbeeld der difterie, (men denke aan de oorlogsepidemie 1940-1945), nimmer zal terugkeren.

Verskillende schrijvers ondersteunen deze stelling (Noordam; Hoogendoorn; Noordam en Schrickx; Dillenberg en Woodrow). De redactie van *The Medical Officer* besluit in *Notes and Comments* een beschouwing over dit vraagstuk met de opmerking: „The price of safety is eternal vigilance”.

Samenvatting. In 1961-1962 werd in Hoogland, een agrarische gemeente bij Amersfoort, en in Nieuwenhagen, een mijnwerkersplaats in Limburg, een groot aantal niet tegen difterie gevaccineerde kinderen en volwassenen met behulp van de Schickproef op hun „vatbaarheid voor difterie” onderzocht. In Hoogland is sinds 1952 geen geval van difterie meer waargenomen, terwijl in Nieuwenhagen in dezelfde periode 97 gevallen van difterie werden aangegeven. In Hoogland was tot op het moment van het onderzoek zeer weinig tegen difterie geënt.

De bij dit onderzoek verkregen resultaten werden vergeleken met die van een soortgelijk onderzoek door Tasman en Leuret in de jaren 1950-1952 te Zeist uitgevoerd. In Hoogland reageerden 85 procent der 8 tot 15-jarigen Schickpositief; te Zeist werd indertijd bij de overeenkomstige leeftijdsgroep slechts in 16 procent der gevallen een positieve Schickreactie gevonden.

Het verloop der percentages positieve Schickreacties in de verschillende leeftijdsgroepen in de drie plaatsen van onderzoek blijkt in direct verband te staan met de tijdens het on-

derzoek en ook in de hieraan voorafgaande jaren waargenomen difteriemorbiditeit.

Enkele beschouwingen werden gewijd aan de bij het Schickonderzoek waargenomen positieve „pseudoreacties”.

Alle in het onderzoek betrokken personen werden tegen difterie en tetanus geïmmuniseerd. Bij een aantal van hen kon door middel van een tweede Schickproef het zogenaamde „Schick-omslagpercentage” worden bepaald.

Summary. Correlation between diphtheria morbidity and results of the Schick test. During 1961-1962, the Schick test was used to study the „susceptibility to diphtheria” of a large group of children and adults not vaccinated against diphtheria, in Hoogland (an agrarian community near Amersfoort) and in Nieuwenhagen (a mining town in Limburg). In Hoogland, no case of diphtheria has been observed since 1952; during the same period, 97 cases of diphtheria were notified in Nieuwenhagen. Until the time of the survey, vaccination against diphtheria had been only incidental in Hoogland.

— The results of this study were compared with those of a similar study carried out in Zeist during 1950-1952, by Tasman & Leuret. In Hoogland, 85 percent of the age group 8-15 showed positive Schick reactions; the corresponding figure in the Zeist survey was 16 percent.

— The course of the percentages of positive Schick reactions in the various age groups in the three sites studied, proved to show a direct correlation with the diphtheria morbidity observed during the study and also during the preceding years.

— Some discussion is devoted to the positive „pseudo reactions” observed during Schick testing.

— All subjects included in the study were immunized against diphtheria and tetanus. In a number of them it was possible to determine the so-called „Schick conversion rate” with the aid of a second Schick test.

Dillenberg, H. en R. Woodrow (1961) *Canad. J. Publ. Hlth.* 52, 429.

Doeg, T. C., P. S. Levy en C. W. Sneath (1963) *Publ. Hlth. Rep.* 78, 151.

Dudley, S. F. (1923) *Med. Res. Council, Spec. Rep. Series* 75.

Idem (1926) *Med. Res. Council, Spec. Rep. Series* 111.

Idem (1932) *J. Hyg.* 32, 193.

Hoogendoorn, D. (1956) *Maandschr. Kindergeneesk.* 24, 6.

Lereboullet, P. en P. Joannon (1924) *Paris Med.* 54, 324.

Noordam, A. L. (1953) *Ned. T. Geneesk.* 97, 886.

Noordam, A. L. en A. M. Schrickx (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 141.

Notes and Comments (1963) *The Med. Off.* May 17, 292.

Permanent Commission on Biological Standardization of the League of Nations, Geneva (1931), C.H. 1056 (1).

Pfaundler, M. von (1928) *Münch. med. W.* 75, 45.

Reiter, H. (1925) *Deutsche med. W.* 51, 1102.

Ruiter, H. J. de (1937) *Mazelenbestrijding in de algemene praktijk, academisch proefschrift, Utrecht.*

Tasman, A. en J. D. Leuret (1954) *Bull. Wld. Hlth. Org.* 10, 951.

Idem (1955) *Ned. T. Geneesk.* 99, 1030.

Tasman, A., P. J. Bangma en L. Smith (1961) *Leeuwenhoek* 27, 367.

Tasman, A. en F. J. A. Huygen (1962) *Bull. Wld. Hlth. Org.* 26, 397.

Tesch, J. W. (1948) *The Hygiene Study Ward Centre at Batavia, academisch proefschrift, Leiden.*