

Tuberculine-onderzoek bij de schooljeugd*

Dr. M. A. BLEIKER** te 's-Gravenhage

Inleiding

Na invoering van de leerplicht in 1900 meende de overheid zodanige maatregelen te moeten beramen dat de gezondheid van de leerplichtige kinderen door het schoolgaan niet werd geschaad.

Deze overweging is mede aanleiding geweest tot het invoeren van hygiënische inspecties op scholen. In 1903 stelde bijv. de gemeente 's-Gravenhage een medicus — schoolhygiënist — aan.

Eén van de taken welke aan de latere schoolarts werden toebedeeld was het tuberculine-onderzoek dat reeds in de jaren twintig met grotere of kleinere tussenpozen bij vele scholieren werd verricht. Nadat de mogelijkheid was geschapen dat positieve reageerders aan een nader röntgenologisch onderzoek werden onderworpen, heeft het tuberculine-onderzoek op de lagere scholen, dat meestentijds wordt uitgevoerd door middel van de reactie van Von Pirquet (in de beginfase van dit onderzoek door middel van de reactie van Moro), zich tot een waardevolle opsporingsmethode van al dan niet recentelijk met tuberkelbacteriën besmette scholieren ontwikkeld. In Eindhoven werd in 1933 door *Burger* dit onderzoek systematisch aangevat bij de leerlingen van lagere en kleuterschool en van Philips' „Vereniging voor Onderwijs en Volksontwikkeling” (geheel Eindhoven 1938). In vele gevallen kon door aansluitend contacten-onderzoek de bron van de besmetting worden opgespoord en geïsoleerd.

Drie à vier decennia heeft dit systeem van systematisch tuberculine-onderzoek bij de leerlingen van de lagere scholen zijn vruchten afgeworpen.

Het tuberculine-onderzoek op de „vervolgsscholen” is in 1961 ter hand genomen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door speciaal hiertoe opgeleide „Mantoux-verpleegsters”, die op enkele uitzonderingen na aan de consultatiebureaus voor tuberculosebestrijding verbonden zijn. De toegepaste techniek is de reactie van Mantoux met één eenheid PPD + Tween 80.

Van een mogelijk alternatief voor het jaarlijks tuberculine-onderzoek, de massale BCG-vaccinatie, is mede ingevolge de adviezen van de Gezondheidsraad (13 juli 1962) geen gebruik gemaakt.

Soorten tuberculinereacties

Naast de reactie van Mantoux en die van Von Pirquet bestaat er nog een aantal andere tuberculinereacties, waarvan er hier enkele zullen worden genoemd. Naar de wijze van toediening van het tuberculine wor-

De auteur noemt argumenten voor de toepassing van de reactie van Mantoux als standaardreactie ter bepaling van huidgevoeligheid voor tuberculine.

Deze reactie geniet de voorkeur boven andere huidreacties zowel voor klinisch als voor epidemiologisch gebruik.

De techniek van het toedienen en van het aflezen van deze reactie wordt beschreven. Een analyse wordt gegeven van tuberculine-histogrammen, welke o.m. dienen ter bepaling van de z.g. positief-negatiefgrens met betrekking tot eventueel met tuberkelbacteriën besmetten.

De waarde van additionele huidreacties met „tuberculines” bereid van z.g. atypische mycobacteriën om onderscheid te maken tussen besmettingen met humane tuberkelbacteriën en besmettingen met z.g. atypische mycobacteriën wordt besproken.

den zij verdeeld in twee groepen, de intracutane reacties en de cutane en percutane reacties.

Tot de intracutane reacties behoren naast de reactie van Mantoux de reactie van Trambusti, de reactie van Heaf (de Heaf-test) en de Tine-test.

Bij de reactie van Trambusti wordt een injectienaald, na eerst in een tuberculineverdunding te zijn gedoopt, zo evenwijdig mogelijk aan het huidoppervlak ± 5 mm in de opperhuid gebracht en daarna weer teruggetrokken.

Bij de Heaf-test wordt met een speciaal apparaat, een z.g. „multiple puncture apparatus”, een zestal in een cirkel geplaatste metalen puntjes tegelijkertijd door middel van een veermechanisme door een op de huid gebrachte druppel onverdunde tuberculine in de huid gebracht.

De Tine-test is analoog aan de Heaf-test. Het verschil is hierin gelegen, dat metalen puntjes vast zijn bevestigd aan een plastic „kurkje”, terwijl het tuberculine reeds in gedroogde vorm op de metalen puntjes is gebracht. Uiteraard dienen bij deze reactie de puntjes met handkracht in de huid te worden gebracht. Het apparaatje dient slechts voor éénmalig gebruik.

Bij de cutane en percutane reacties worden naast de reactie van Von Pirquet, de zelf-reactie van Moro en de pleister-reactie van Vollmer gerekend. Bij deze reacties worden respectievelijk een tuberculinezalf in de huid van de borst naast het sternum gewreven, dan wel een met een tuberculinezalf voorbewerkte pleister op de huid van borst of onderarm geplakt.

* Voordracht voor de Nederlandse Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg gehouden te Utrecht op 7 maart 1969

** Hoofd Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

Reactie van Mantoux

Uit de veelheid van de hierboven beschreven tuberculine-reacties komt de reactie van Mantoux naar voren als de voor zowel klinisch als epidemiologisch gebruik meest betrouwbare tuberculine-huidproef. Immers, alleen bij deze reactie, waarbij het tuberculine met een speciaal voor dit doel vervaardigd injectiespuitje in de huid wordt gebracht, is het mogelijk het in te spuiten volume tuberculine exact te doseren; onnauwkeurige dosering maakt dat de huidproef onbetrouwbaar wordt.

Het tweede voordeel van de reactie van Mantoux is dat de grootte van de induraties, die bij onderzochte personen na 3 dagen ontstaan, nauwkeurig kan worden gemeten; ze varieert van nul tot plusminus dertig mm. Hierbij zal de scheiding tussen de besmetten en de niet-besmetten bij ongeveer 10 mm liggen, afhankelijk van het gebruikte tuberculine, van de leeftijd van de onderzochte en van de besmettingsdichtheid van de „groep” waartoe de onderzochte behoort.

In Nederland worden bij het verrichten van de reactie van Mantoux voor iedere te onderzoeken persoon afzonderlijk een steriele spuit en naald gebruikt. De kalibratie op de cilinder van de spuit behoort duidelijk afleesbaar te zijn in honderdste delen van een ml teneinde een juiste dosering mogelijk te maken. Zoveel mogelijk evenwijdig aan de oppervlakte van de huid wordt 0,1 ml van een 1:10.000 verdunde tuberculine-oplossing intracutaan toegediend (1 Tuberculine Eenheid PPD).

Als plaats voor de reactie wordt de strekzijde van de onderarm aanbevolen. Hier is de huid iets dikker dan aan de buigzijde en is de kans kleiner dat de naald te diep wordt ingebracht, waardoor een deel van de vloeistof subcutaan terecht zou kunnen komen.

De kans op secundaire infectie bij een lege artis verrichte intracutane inspuiting is gering. De huid wordt tevoren niet gedesinfecteerd en evenmin wordt er na de injectie een pleister over de inspuitingsplaats geplakt.

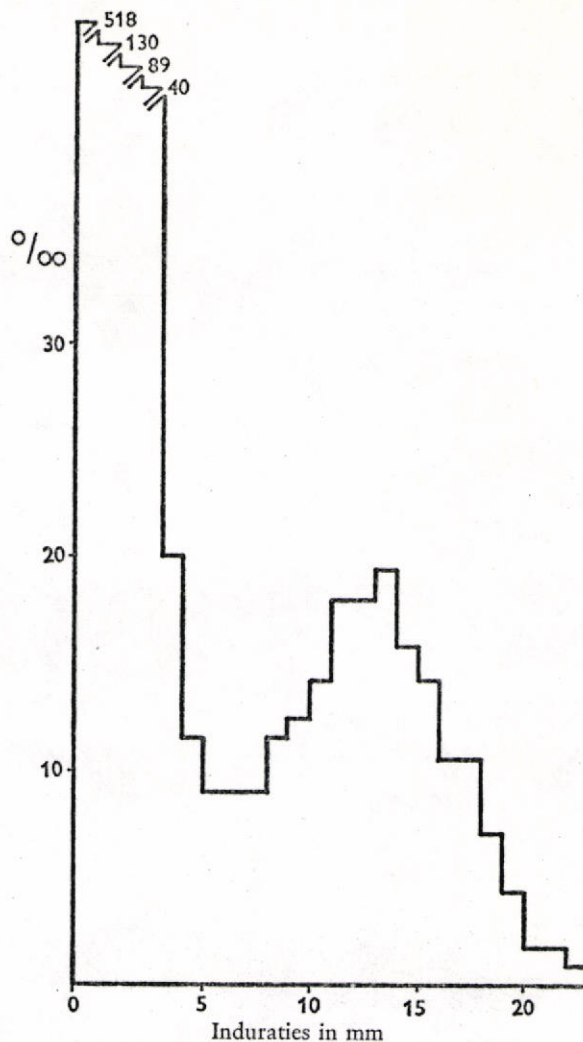
Het aflezen van de reactie vindt plaats na driemaal 24 uur. Hierbij wordt de diameter van de eventueel ontstane induratie met een maatlatje in millimeters gemeten. Kan het aflezen niet op de gewenste tijd plaatsvinden dan verdient later aflezen de voorkeur boven eerder aflezen.

In de eerste plaats moet opgemerkt worden dat de tuberculine-reactie een kwantitatieve reactie is en derhalve nooit een witzwart antwoord kan geven. Er kan alleen worden geconstateerd dat de onderzochte persoon op een intracutane inspuiting van een zekere hoeveelheid tuberculine (PPD) van een bepaalde sterkte met een induratie van een bepaald aantal millimeters reageert.

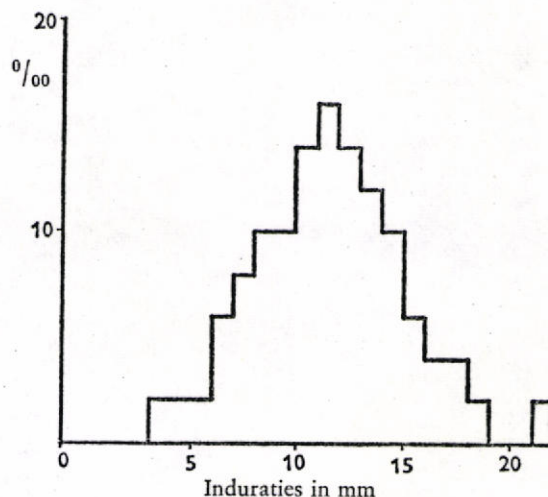
Interpretatie gevonden induraties

Bij de interpretatie van de gevonden induraties zijn tuberculine-histogrammen van grote betekenis. Dit zijn grafische voorstellingen van de aantallen gemeten induraties naar grootte in mm bij een groep onderzochten. Een dergelijk histogram staat afgebeeld in *Figuur 1*.

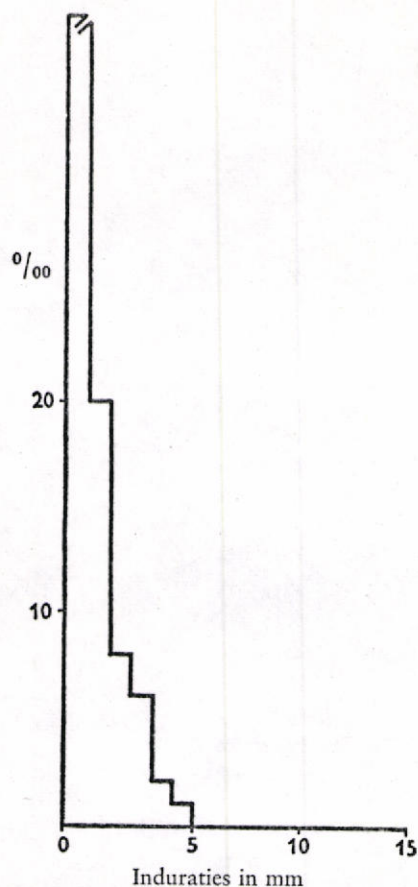
Deze curve heeft duidelijk twee toppen, één bij 0 mm en een tweede bij 14 mm. De opbouw van een dergelijk histogram kan men zich als volgt voorstellen. Wanneer men tuberculine-reacties uitvoert bij personen van wie



Figuur 1. Tuberculine-histogram met 1 TE PPD Rt 23 + Tween 80 bij 37.365 rekruten (niet met BCG gevaccineerd). Horizontaal: induratie in mm. Verticaal: reacties in pro-milles van het aantal onderzochte personen



Figuur 2. Tuberculine-histogram met 1 TE PPD Rt 23 + Tween 80 bij 245 lijdende aan tuberculose. Horizontaal: induratie in mm. Verticaal: reacties in pro-milles van het aantal onderzochte personen



Figuur 3. Tuberculine-histogram met 1 TE PPD Rt 23 + Tween 80 bij 263 niet met tuberculose besmette personen. Horizontaal: induratie in mm. Verticaal: reacties in pro-milles van het aantal onderzochte personen

met zekerheid (bacteriologisch) bekend is dat zij aan tuberculose lijden, vormen de induraties, naar grootte in mm tot een histogram verwerkt, een beeld zoals in Figuur 2.

Verricht men echter tuberculinereacties bij personen van wie men zeker weet dat zij niet besmet zijn met tuberkelbacteriën, bijv. pasgeborenen, dan geven deze een histogram zoals afgebeeld in Figuur 3.

Men meent nu, dat het histogram van de reacties van een groep personen onder wie zich zowel besmetten als niet-besmetten bevinden, een combinatie is van de beide hierboven geschetste afzonderlijke histogrammen. Deze beide histogrammen ontmoeten elkaar ergens en bedekken elkaar gedeeltelijk. Het dal in de curve is het gebied waar dit plaatsvindt. De grens tussen wel en niet met tuberkelbacteriën besmetten wordt nu arbitrair gesteld bij het laagste punt in het dal van de curve. De reacties rechts van deze arbitraire grens worden „positief” genoemd, de reacties links van deze grens „negatief”. Het zal zonder meer duidelijk zijn dat „positief” niet in alle gevallen identiek is met „besmet”. Het kan zeer goed voorkomen dat een onderzochte die een induratie vertoont enkele millimeters groter dan de grenswaarde, toch tot de niet-besmetten behoort. Omgekeerd is „negatief” niet in alle gevallen identiek met „onbesmet”, omdat iemand met een induratie enkele mm kleiner dan

de grenswaarde, toch nog besmet kan zijn. De waarschijnlijkheid dat „positief” „besmet” betekent, neemt toe naarmate men op de abscis (de horizontale as van de grafiek) naar rechts gaat (grotere induraties).

Deze waarschijnlijkheidstoename geldt evenzo voor „negatief” en „onbesmet” wanneer men op de abscis van de grenswaarde naar links gaande, de reacties moet duiden.

Epidemiologisch biedt de tuberculinereactie de mogelijkheid om bij massale toepassing ervan in onderscheiden leeftijdsgroepen het percentage reageerders (= besmetten) te berekenen: dat is de besmettings-prevalentie, ook wel tuberculine-index genoemd. Wanneer dit onderzoek periodiek wordt herhaald, is het verloop van de besmettings-prevalentie van jaar tot jaar te vervolgen.

Tuberculine-indices

Hierna volgen de tuberculine-indices van scholieren, vastgesteld in 1968 door middel van de reactie van Mantoux en ter vergelijking de indices gevonden in 1947 door middel van de reactie van Von Pirquet door Heynsius van den Berg in Amsterdam.

leeftijd	tuberculine-index in 1968	tuberculine-index in 1947
10 jaar	1,0	12,0
11 jaar	1,1	14,0
12 jaar	1,1	15,0
13 jaar	1,3	16,0
14 jaar	1,6	18,0

A-specifieke tuberculinegevoeligheid

Naast de tuberculine-huidgevoeligheid, die wordt veroorzaakt door een besmetting met virulente humane of bovine tuberkelbacteriën (specifieke tuberculinegevoeligheid), komt huidgevoeligheid voor welke wordt veroorzaakt door een besmetting met andere soorten mycobacteriën. Wanneer mensen die besmet zijn met deze a-typische mycobacteriën worden onderzocht met gewone tuberculine, vertonen zij een veelal kleine reactie, die a-specifiek wordt genoemd.

De mycobacteriën die de a-specifieke tuberculine-huidgevoeligheid veroorzaken, wijken zowel morfologisch als cultureel af van de humane tuberkelbacterie. Daarbij vertonen zij de belangrijke eigenschap resistent te zijn tegen de drie voornaamste tuberculostatica: streptomycine, PAS en INH.

Teneinde tuberculine-onderzoek zowel voor klinisch als voor epidemiologisch gebruik zo doelmatig mogelijk uit te voeren, verdient de reactie van Mantoux met een lage dosis tuberculine, (bijvoorbeeld één eenheid PPD), de voorkeur boven andere reacties. Uit onderzoekingen door Edwards en Palmer (1958) en Griep en Bleiker (1957) kan worden geconcludeerd dat, afgezien van een eventuele BCG-vaccinatie, het ontstaan van een grote induratie (bijv. meer dan 12 mm) na inspuiting met één eenheid PPD met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid duidt op een besmetting met virulente humane tuberkelbacteriën. Kleine induraties tussen 1 en 10 mm kunnen ten eerste duiden op een lage tuberculinegevoeligheid na een virulente besmetting, zoals deze bij

een klein deel der besmetten voorkomt of ten tweede op een kruisgevoeligheid voor humane PPD (een z.g. a-specifieke tuberculinegevoeligheid) waarvan de oorzaak gelegen is in een besmetting met a-typische mycobacteriën.

Onderscheid specifieke en a-specifieke tuberculinegevoeligheid

Hoe is nu onderscheid te maken tussen specifieke „low grade” huidgevoeligheid en a-specifieke (kruis-) huidgevoeligheid voor humane PPD?

Het zijn de veterinairen geweest die de oplossing voor dit probleem hebben aangegeven. Bij de bestrijding van de rundertuberculose worden na een tuberculine-onderzoek de „positief” met tuberculine reagerende runderen als besmet beschouwd en derhalve geslacht. Bij autopsie bleek echter vaak dat bij deze runderen geen tuberculeuze afwijkingen werden gevonden (de z.g. „no-lesion reactors”). Gedacht werd nu aan de mogelijkheid van besmetting met andere zuurvaste staafjes dan de humane tuberkelbacterie.

Plum vond in 1931 in een stal, waar kippen lijdende waren aan aviaire tuberculose, veel „no-lesion reactors” onder het vee. De koeien werden voortaan met twee gelijktijdig verrichte tuberculinereacties onderzocht, één reactie met tuberculine bereid van bovine tuberkelbacteriën en de andere reactie met tuberculine bereid van aviaire (vogel-)tuberkelbacteriën. Bij slachting bleek dat de koeien, die met een grotere reactie op bovine tuberculine reageerden, met tuberkelbacteriën besmet waren, terwijl bij de koeien die met een grotere reactie op de aviaire tuberculine reageerden, géén tuberculeuze afwijkingen werden gevonden.

Hetzelfde principe blijkt nu ook voor de mens van belang te zijn. De verdere theoretische achtergrond van dit vergelijkend tuberculine-onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van „tuberculines” bereid van a-typische mycobacteriën, werd in 1958 ontwikkeld door Edwards en Palmer.

De conclusie die uit deze onderzoeken getrokken kan worden is de volgende:

Tuberculinereacties uitgevoerd met gelijksoortige (homologe) tuberculine doen grotere induraties ontstaan dan tuberculinereacties uitgevoerd met ongelijksoortige (heterologe) tuberculines*. Daarom kunnen vergelijken-de huidreacties met geschikte doses tuberculine bereid van „typische” en van „a-typische” mycobacteriën een aanwijzing geven over de meest waarschijnlijke verwekker van de huidgevoeligheid. Naarmate het onderlinge verschil in antigeen patroon tussen twee soorten mycobacteriën groter of kleiner is zal de aanwijzing van de verwekker van de huidallergie meer of minder duidelijk zijn.

Voor het aantonen van huidgevoeligheid, veroorzaakt door andere mycobacteriën dan de humane tuberkelbacterie, verdient het „tuberculine” bereid van *M. scrofulaceum* en van *M. avium* de voorkeur boven andere.

* Van een homoloog tuberculine spreekt men als de verwekker van de allergie en het mycobacterium waaruit het tuberculine is bereid identiek zijn

Summary

Tuberculin-tests in schoolchildren

Arguments are given for the application of the Mantoux-test as standard-method for the detection of skin-sensitivity to tuberculin.

The techniques for injection and of reading of the test are described.

An analysis is given of tuberculin histograms.

The value of additional skin-tests with „sensitins” prepared from so called atypical mycobacteriae to distinguish between low grade sensitivity caused by virulent human tubercle bacilli and by atypical mycobacteriae is discussed.

Literatuur

Burger, G. C. E., De besmettingskans voor tuberculose. Ned. T. Geneesk. 81 (1939) 340

Heynsius van den Berg, M. R., Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied dl VI Amsterdam 1951, 475

Edwards, Lydia B., and C. E. Palmer, Epidemiological studies of tuberculin sensitivity. Amer. J. Hyg. 68 (1958) 213

Griep, W. A., en M. A. Bleiker, De reactie van Mantoux. Ned. T. Geneesk. 96 (1957) 2452

Plum, N., A study of avian tuberculosis in cattle. Cornell Verter. J. 21 (1931) 68

Aanwijzingen voor auteurs

- 1 Zend uw manuscript minstens in tweevoud, eenzijdig getypt, in.
- 2 Zorg voor een brede kantlijn en ruime interlinie.
- 3 Deel uw artikel systematisch in. Voorzie de onderdelen van passende kopjes. Vermeld uw functie en plaats waar deze wordt uitgeoefend.
- 4 Geef een beknopte samenvatting in ten hoogste 100 woorden in het Nederlands en 60 in het Engels met een Engelse titel.
- 5 Vermeld in de tekst per literatuurverwijzing slechts één auteur met jaartal van publikatie (bijv. Jansen e.a. 1960).
- 6 Voorzie uw manuscript van een alfabetische literaturopgave van alle genoemde auteurs als volgt: naam van de auteur (met voorletters), titel van publikatie, naam van het tijdschrift, jaargang (volume), jaartal, pagina (bijv. Jansen, E. R., Bedrijfsgeneeskunde. T. soc. Geneesk. 41 (1963) 161. Bij boeken naam en vestigingsplaats van de uitgever, en jaartal (bijv. Heineman, Londen 1962).
- 7 Vermeld elke tabel of grafiek op een afzonderlijk vel papier en voorzie deze steeds van bovenschrijft en legenda in het Nederlands en desgewenst in het Engels.
- 8 Vermijd vreemde woorden als goed Nederlandse ter beschikking staan.
- 9 Inzending van kopij, inclusief teksten van voordrachten, houdt in dat de desbetreffende manuscripten niet aan een ander tijdschrift zijn aangeboden.
- 10 Extra correctie wegens veranderingen in afwijking van het manuscript later door de auteur aangebracht, kan niet plaatsvinden.
- 11 Manuscripten dienen persklaar, d.w.z. met inachtneming van bovenvermelde verwijzingen, te worden ingezonden, om vertragingen te voorkomen.