



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – DIFTERIE

Basistekst: LCI 07.2010, herzien 12.2022

Vlaamse versie: 07.2024

VERSIEBEHEER

December 2018

- > Invoegen tabel maatregelen voor index en contacten bij melding respiratoire of cutane difterie.

Juni 2019

- > Invoegen tijdslijn ziekteverloop

September 2019

- Integratie van advies van de Hoge Gezondheidsraad “Behandeling van infecties met *Corynebacterium ulcerans* en *diphtheriae*” (mei 2019)
 - Keuze antibiotica voor behandeling: macroliden
 - Keuze antibiotica voor postexpositie bij contacten: toevoegen azithromycine

November 2019

- > Aanpassen van de tabel met maatregelen bij een geval o.b.v. het advies van de Hoge Gezondheidsraad “Behandeling van infecties met *C. ulcerans* en *diphtheriae*” (mei 2019). Schrappen van de opdeling van de risico contacten in ring 1 en 2.

December 2022

- > Aanpassing duur druppelisolatie, specificeren nood aan nacontrole bij cutane difterie

Augustus 2023

- > Uitbreiding van de gevalsdefinitie met inclusie van milde respiratoire infecties zonder pseudomembraan
- > Aanpassen antibiotica behandeling (therapie en profylaxe) volgens richtlijn BIVKM. Het advies van de Hoge Gezondheidsraad is niet meer in voege vanaf augustus 2023.
- > Aanvullen vaccinatiebeleid bij personen met difterie. Aanpassen interval voor toediening booster bij risicocontacten.

Januari 2024:

- > Aanvulling van de contactgegevens van het NRC voor toxigene Corynebacterie (zie 3. Diagnostiek)μ

Juli 2024:

- Aanvulling acties te nemen in geval van toxicogene difterie bij dieren (zie 9.4 toxicogene difterie bij dieren)

INHOUD

VERSIEBEHEER		2
1	ALGEMEEN	5
2	ZIEKTE	5
2.1	Verwekker	5
2.2	Pathogenese	6
2.3	Incubatieperiode	6
2.4	Ziekteverschijnselen	6
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	8
2.6	Immuniteit	8
3	DIAGNOSTIEK	9
3.1	Microbiologische diagnostiek	9
3.2	Overige diagnostiek	10
4	BESMETTING	11
4.1	Reservoir	11
4.2	Besmettingsweg	11
4.3	Besmettelijke periode	11
4.4	Besmettelijkheid	12
4.5	Tijdslijn ziekteverloop	12
5	DESINFECTIE	12
6	VERSPREIDING	12
6.1	Risicogroepen	12
6.2	Verspreiding in de wereld	12
6.3	Voorkomen in België	13
7	BEHANDELING	14
7.1	Immunoglobulines (=DAT, antitoxine)	14
7.2	Antibiotica	15
7.3	Vaccinatie	15
8	PRIMAIRE PREVENTIE	16
8.1	Immunisatie	16
8.2	Algemene preventieve maatregelen	16



9	MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	16
9.1	Bronopsporing	16
9.2	Contactonderzoek	17
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	18
9.4	Toxicogene difterie bij dieren	21
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	21
10	OVERIGE ACTIVITEITEN	21
10.1	Meldingsplicht	21
10.2	Inschakelen van andere instanties	22
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	22
10.4	beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	22
10.5	Literatuur	22

1 ALGEMEEN

Hoewel waarschijnlijk Hippocrates de ziekte reeds kende, kreeg ze pas in 1821 een naam. Tijdens een epidemie in het zuiden van Frankrijk gaf de Fransman Bretonneau de ziekte de naam 'difterie', vanwege de kenmerkende membranen in de keelholte (lederen lap, vel). De eerste onderkende pandemie vond plaats tussen 1858 en 1860. In 1883 toonde Klebs de verwekker aan in een microscopisch preparaat van het difteriemembraan; het jaar nadien isoleerde Loeffler de bacterie met behulp van zelf samengestelde media. Roux en Iresine ontdekten het toxine in 1888, waarna Behring aantoonde dat dieren, zoals paarden, antitoxine aanmaken wanneer zij met difterietoxine worden ingespoten. Behring ontving in 1901 de eerste Nobelprijs voor de Geneeskunde voor de ontdekking dat serum met antistoffen ('antiserum') gebruikt kan worden voor de preventie en behandeling van difterie. Roux paste deze behandeling in 1894 voor het eerst toe bij patiënten met difterie en halveerde daarmee de mortaliteit onder Parijse vondelingen van 51% naar 24%. In 1923 ontdekte Ramon dat expositie van het toxine aan formaldehyde en hitte het toxine non-toxisch maakt met behoud van het vermogen een antistofrespons op te wekken. Dit 'toxoid' werd kort daarop in gebruik genomen als vaccin. Ondanks immunisatie en massale toepassing van antitoxine bleef difterie tussen de twee wereldoorlogen, zowel in Europa als in Amerika, de belangrijkste doodsoorzaak in de leeftijdsgroep van 4-10 jaar. Inmiddels is difterie in de Westerse wereld zeldzaam geworden en wordt daardoor mogelijk (te) laat herkend, gediagnosticeerd en behandeld.

2 ZIEKTE

2.1 VERWEKKER

Corynebacterium diphtheriae type gravis, mitis, minimus of intermedius is een grampositieve, niet beweeglijke staafvormige bacterie die aan één uiteinde een verdikking heeft, waardoor het beeld van een knots ontstaat (korunh: knots). Geïnficeerd door een bacteriofaag kan de bacterie een krachtige exotoxine produceren (aangeduid als tox+). Ook *Corynebacterium ulcerans* en *Corynebacterium pseudotuberculosis* kunnen het exotoxine produceren.

De bij de mens meest voorkomende 'difteroïde' commensaal *C. pseudodiphtheriticum* is nooit toxigeen. Niet-toxigene stammen van *C. diphtheriae* en *C. ulcerans* kunnen wel lokale ziekteverschijnselen veroorzaken, inclusief het op pseudomembranen lijkende beslag, maar geven zeer zelden afwijkingen op afstand (myocarditis, neuritis, acute tubulusnecrose). Het K-antigeen in de celwand van de bacterie speelt een belangrijke rol bij het veroorzaken van de lokale infectie in de bovenste luchtwegen.

C. ulcerans is een zoönotisch pathogeen, dat hetzelfde ziektebeeld als *C. diphtheriae* veroorzaakt en heeft als bekendste reservoir runderen en paarden, maar ook huisdieren zoals katten en honden (1, 2). Daarnaast is ook *C. pseudotuberculosis* in zeldzame gevallen verwekker van lokale zoönotische infecties bij de mens, zoals granulomateuze lymfadenitis. Het reservoir betreft hier geiten en schapen. Naast de klassieke verwekker van importgevallen, *C. diphtheriae*, wordt tegenwoordig ook *C. ulcerans* met enige regelmaat als verwekker van difterie geïsoleerd.

Samenvattende tabel ziekteverwekkers difterie:

Verwekker	Exotoxineproductie mogelijk?	Ziektebeeld	Reservoir	Besmettingsweg
<i>C. diphtheriae</i> - gravis - mitis - minimus - intermedius	+	nasofarynx, huidlaesies, respiratoir	mens (*)	mens op mens, nauw contact en/of langdurig contact.
<i>C. ulcerans</i>	+	idem als <i>C. diphtheriae</i> : nasofarynx, huidlaesies, respiratoir	zoönotisch (runderen/ paarden, honden/katten)	contact met runderen, paarden, honden, katten ongepasteuriseerde melk, nauwelijks mens op mens.
<i>C. pseudo-tuberculosis</i>	+	huidinfectie, granulomateuze lymfadenitis	zoönotisch (geiten/ schapen)	contact met geiten/schapen, overdracht is echter zeldzaam, mogelijk via rauwe melk.
<i>C. pseudo-diphtheriticum</i>	-	difteroïde commensaal		

(*) Nota: een zeldzaam geval van niet-toxigene *C. diphtheriae* (tox -) werd geïsoleerd bij katten in België (1).

2.2 PATHOGENESE

C. diphtheriae en *C. ulcerans* dringen gewoonlijk alleen door in de oppervlakkige lagen van de nasofarynx en huidlaesies.

De ernstige ziekteverschijnselen worden voornamelijk veroorzaakt door het exotoxine. Het toxine remt al in zeer lage dosering de eiwitsynthese van alle eukaryotische cellen op ribosomaal niveau, wat tot celsterfte leidt. Lokaal bevordert het toxine necrose van het respiratoir slijmvlies met vorming van de kenmerkende pseudomembranen (in de vervolgttekst als 'membraan' aangeduid). De membranen bestaan uit leukocyten, celdebris, bacteriën en fibrine. Het toxine diffundeert tevens naar de bloed- en lymfebanen en bereikt zo alle weefsels en organen. Hartspier, zenuwen en niertubuli zijn het meest gevoelig voor het toxine.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 1 tot 7 dagen (meestal 2-5 dagen).

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Na besmetting volgt asymptomatisch dragerschap of een infectie die kan variëren van subklinisch verloop tot een snel fatale afloop (maligne difterie). Difterie is een acuut ziektebeeld dat vooral de farynx en omringende structuren, soms de huid, en in zeldzame gevallen andere locaties betreft. In landen met een hoge vaccinatiegraad, ziet men voornamelijk milde infecties bij personen met een partiële vaccinatie of volledige vaccinatie met 'waning immunity'.

Afhankelijk van de lokalisatie van de infectie onderscheidt men respiratoire difterie, cutane difterie of andere vormen.

> Neusdifterie

Beginnt meestal unilateraal met eerst dun, later purulent, bloederig slijm uit de neus. Soms zijn witte membranen zichtbaar, voornamelijk op het neustussenschot. Excoriaties op de neusvleugels en de bovenlip kunnen optreden. Het verloop is meestal mild, zonder koorts of complicaties door het toxine.

Deze meest voorkomende uiting van de ziekte begint vaak abrupt met forse keelpijn, algemene malaise en een lichte temperatuurverhoging (38°C). Bij inspectie van de keel is een milde tonsillitis, uni- of bilateraal, met daarop een vanaf de tweede dag beginnend grijs-wit vastzittend beslag (pseudomembraan) zichtbaar. Na een paar dagen wordt het beslag donkergrijs met groene of zwarte necrotische plekken en kan het foetor ex ore veroorzaken. Het pseudomembraan kan niet zonder bloeden verwijderd worden. Verdere uitbreiding naar zachte verhemelte en uvula is mogelijk, wat gepaard gaat met toename van malaise en lokale klachten. Door oedeem in het nek-halsgebied en lokale lymfeklierzwellings ontstaat de zogenaamde 'burgemeestersnek' (Engels: bullneck, Caesarian neck) met een ernstige inspiratoire stridor.

De keeldifterie kan zich uitbreiden naar de larynx, leidend tot heesheid, benauwdheid en een inspiratoire stridor. De patiënt heeft een rode oedemateuze farynx en is algemeen ziek met cyanose, sufheid en delirium. Dit ziektebeeld komt vooral voor bij kinderen onder de leeftijd van 4 jaar. De patiënt is angstig en gebruikt de hulpademhalingspijpen. Intubatie en verwijdering van het membraan zijn essentieel voor overleving.

Na binnendringen door een beschadigde huid (de bacterie kan de intacte huid niet binnendringen) ontstaan typische laesies in de vorm van ronde, diep ulcera (van een halve tot meerdere centimeters doorsnede), bedekt met een grijs-geel tot grijsbruin membraan. In het merendeel van de gevallen waarbij *C. diphtheriae* uit huidlaesies gekweekt wordt, betreft het niet-specifieke afwijkingen zoals eczeem en psoriasis. De laesies zijn vaak ook geïnfecteerd met andere pathogenen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* (4). De laesies komen vaak voor op de blootgestelde ledematen, vnl. onderbenen (2, 5). Bij huiddifterie door exotoxineproducerende stammen treden zelden toxische verschijnselen op (en dan meestal neuritis). Huiddifterie wordt meer gezien in een tropisch klimaat en het kan voorkomen bij volledig gevaccineerde personen. Ook huiddifterie is besmettelijk. Cutane difterie kan bij transmissie naar andere personen zowel huidinfectie als respiratoire infectie tot gevolg hebben (4).

Conjunctiva, oor (acute of chronische otitis media), genitalia, necrotiserende granulomateuze lymphadenitis (zeldzaamste vorm gerelateerd aan *C. pseudotuberculosis*) (6), andere vormen zoals endocarditis, osteoarthritis, bacteriëmie, ... gerelateerd aan tox- stammen voornamelijk van *C. diphtheriae* (7).

Bij difterie kan men twee vormen van complicaties onderscheiden: lokale complicaties door weefselnecrose met membraanvorming en oedeem en systemische complicaties als gevolg van het toxine (hoe ernstiger de primaire infectie, des te groter de kans op complicaties door het toxine).

- > Luchtwegobstructie door zwelling en lokale uitbreiding van membranen in de trachea, larynx en bronchiaalboom.
- > Afsluiting van de kleinere luchtwegen gevolgd door pneumonie door loslatende membranen.

- > Myocarditis ontstaat meestal in de tweede week van de ziekte, vaak als de orofaryngeale verschijnselen reeds afnemen. Daarnaast kan een zogenaamde 'vroege myocarditis' optreden tussen

de derde en zevende ziektedag. ECG-afwijkingen zijn aantoonbaar bij 60% van de respiratoire difteriegevallen. Slechts in 10-25% van de respiratoire gevallen zijn klinische symptomen van cardiale disfunctie waarneembaar: decompensatio cordis en circulatoire collaps, of geleidelijke klachten van toenemende dyspneu, zwakte, hartdilatatie en galopritme. Op het ECG zijn afwijkingen in het ST-segment en de T-golf en een eerste- tot derdegraads AV-blok kenmerkend. Vooral een bundeltakblok en complete AV-dissociatie leiden tot mortaliteit. Bij overleving bestaat kans op blijvende geleidingsstoornissen van het hart.

- > Neuritis met demyelinisatie van de hersenzenuwen (voornamelijk nn. III, VI, IX, X) en perifere zenuwen. Verschijnselen van uitval van de hersenzenuwen kunnen vanaf de tweede en derde ziektedag optreden met verlamming van het palatum molle en de achterste farynxwand, wat leidt tot slikstoornissen (nn. IX, X). Na 10 dagen kan parese en paralyse van de oogspieren met accommodatiestoornissen optreden (nn. III, VI). 10 dagen tot 3 maanden na de eerste ziektedag kan spierzwakte in de extremiteiten optreden, van proximaal naar distaal, ten gevolge van uitval van de perifere motorneuronen. De neuritis herstelt meestal zonder restverschijnselen.
- > Acute tubulusnecrose, trombocytopenie (zeldzaam).

De totale mortaliteit bij difterie bedraagt 3-12%. Meestal overlijden patiënten op de 3e of 4e ziektedag door asfyxie of vroeg ontstane myocarditis, maar er overlijden ook patiënten tot 8 weken na aanvang van de ziekte aan een plotse hartdood. Sterfte bij volledig gevaccineerde personen is extreem zeldzaam.

Differentiaaldiagnose

Bij elke membraneuze tonsillitis, faryngitis of purulente huidafwijking moet difterie in de differentiaaldiagnose worden opgenomen, zeker bij mensen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn, recent zijn teruggekeerd uit landen waar onvolledig gevaccineerd wordt en/of bij immuno-incompetenten. De differentiaaldiagnose van keeldifterie bevat naast de virale verwekkers (ten gevolge van epstein-barrvirus), streptokokkeninfectie, angina van Plaut-Vincent (ten gevolge van *Treponema vincenti* en *Fusobacterium plautivinceti*):

- > Streptokokken faryngitis: heftigere lokale ontsteking, met heftigere roodheid, hogere koorts en meer slikklachten.
- > Plaut-Vincent: hierbij is het tandvlees aangedaan, en zijn er reeds in het grampreparaat specifieke gramnegatieve fusiforme bacteriën en treponemata.
- > Pfeiffer: het membraan op de tonsil blijft wit en bloedt niet bij verwijderen.

Cutane difterie kan lijken op impetigo of een andere ulcererende huidinfectie. Het feit dat de laesies ook vaak kunnen voorkomen in co-infectie met andere belangrijke pathogenen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* (4), bemoeilijkt de microbiologische diagnostiek van cutane difterie (5).

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

De mortaliteit is het hoogst bij zeer jonge kinderen en hoogbejaarden. Bij personen met een immunosuppressie is de kans groter op complicaties: sepsis, endocarditis en artritis.

2.6 IMMUNITEIT

De belangrijkste afweer bestaat uit aanwezigheid van antistoffen (hoofdzakelijk IgG) in het bloed tegen het toxine (antitoxine). De verschillende corynebacteriën produceren een bijna identiek toxine (8, 9), waarvan bekend is dat het een zeer stabiele moleculaire structuur heeft. Door het (ook asymptomatisch) doormaken van de infectie (keel of huid) of via vaccinatie met toxoïd ontstaat meestal immuniteit. Een pasgeborene is tot de leeftijd van 6 maanden beschermd door transplacentaire overdracht van antistoffen en in geringe mate door secretair IgA in moedermelk. Een natuurlijke infectie leidt niet altijd tot het ontstaan van antitoxine en geeft dus niet altijd blijvende immuniteit. Antitoxische immuniteit beschermt tegen de

3 DIAGNOSTIEK

4 BESMETTING

4.1 RESERVOIR

Het reservoir van *C. diphtheriae* is de mens. In België werd een zeldzaam geval gerapporteerd van niet-toxisogene *C. diphtheriae* (tox -) geïsoleerd bij katten, waardoor men vermoedt dat de mens eventueel niet als exclusief reservoir bestaat (1). In endemische gebieden heeft 3-5% van de bevolking de bacterie periodiek in de keel of op de huid. In landen waar de vaccinatiegraad hoog is, zoals in Nederland en België, is dit vermoedelijk vrijwel 0%.

C. ulcerans is een zoönotische ziekteverwekker, met als bekendste reservoir runderen en paarden (1, 2). De meerderheid van de in de literatuur beschreven patiënten met een *C. ulcerans*-besmetting bleek echter geen contact met runderen gehad te hebben, noch ongepasteuriseerde melk gedronken te hebben [2], waardoor de bron in het verleden vaak onbekend bleef. Recent onderzoek in Engeland en Frankrijk heeft aangetoond dat ook honden en katten drager kunnen zijn van *C. ulcerans*, wat sommige humane besmettingen met *C. ulcerans* kan verklaren [3-5], maar mogelijk bestaan ook nog andere reservoirs. *C. pseudotuberculosis* is eveneens een zoönotische ziekteverwekker, die vooral bij geiten en schapen voorkomt. Overdracht naar mensen tijdens contact met geïnfecteerde dieren is zeldzaam.

4.2 BESMETTINGSWEG

C. diphtheriae is van mens op mens overdraagbaar. Het contact met de bron moet nauw en langdurig zijn, zoals in gezinnen en instellingen. Overdracht geschiedt aerogeen of via direct contact (zoenen) en/of via contact met wond exsudaat. Aerogene transmissie gaat via druppeltjes uit de neus-, keelholte, zoals bij hoesten, niezen en zingen. Besmetting via voorwerpen komt soms voor (ingedroogde druppeltjes of wond exsudaat bereiken de keel via hand-mondcontact).

Huidlaesies zijn ook besmettelijk; overdracht van een huidlaesie naar de keel is zelfs effectiever dan omgekeerd. Huiddifterie speelt een belangrijke rol in de overdracht in tropische klimaten en bij slechte hygiënische omstandigheden. In het algemeen geldt dat overdracht door een zieke effectiever is dan door een drager. Er is één geval beschreven waarbij rauwe koemelk, door mensen besmet, de bron bleek te zijn. Het is niet bekend of het toxine de placenta passeert.

C. ulcerans infecteert de koeienruier en wordt via consumptie van rauwe, ongepasteuriseerde melk overgedragen op de mens. Daarnaast is *C. ulcerans* uit de keelholte van honden en katten van patiënten met *C. ulcerans* geïsoleerd; nauw contact met deze dieren was voor hen de meest waarschijnlijke transmissieweg. Recent werden echter twee incidenten beschreven in Groot-Brittannië waarbij toxigene *C. ulcerans* gevonden werd in asymptomatische contacten van gevallen, waarbij het vermoeden van besmetting van mens op mens wordt aangehaald (2, 14).

Direct contact met besmette dieren of hun omgeving is waarschijnlijk de belangrijkste transmissieroute voor *C. pseudotuberculosis*. In de VS is één geval in verband gebracht met consumptie van rauwe melk [6].

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

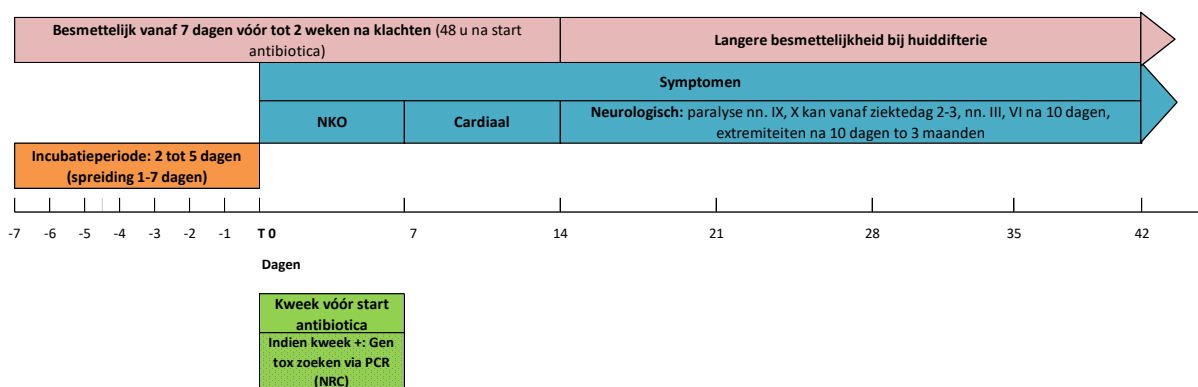
De aanvang van de besmettelijke periode is niet bekend, maar een patiënt is in ieder geval besmettelijk vanaf het moment dat de klachten beginnen. Voor het contactonderzoek wordt ervan uitgegaan dat een patiënt niet eerder besmettelijk is dan 7 dagen voor de eerste ziektedag (zie par 9.2). Onbehandeld verdwijnen de bacteriën meestal binnen 2 weken in geval van respiratoire difterie; bij huiddifterie is deze periode langer. Chronisch dragerschap in nasofarynx of de huid komt maar zelden voor. Draggers kunnen langer dan 6 maanden, incidenteel levenslang, bacteriën uitscheiden.

In een onderzoek bij dragers van *C. diphtheriae* waren controlekweken 48 uur na aanvang van de behandeling met erytromycine negatief, en men kan ervan uit gaan dat de besmettelijkheid dan ook voorbij is. [7] Dezelfde periode wordt gehanteerd bij *C. ulcerans* en bij behandeling met penicilline.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Mensen met klinische verschijnselen van difterie zijn besmettelijker dan dragers van de bacterie. De bacterie kan in de omgeving verspreid worden (vooral door mensen met huiddifterie) en daar dagen tot weken overleven. De bacterie is betrekkelijk goed bestand tegen uitdroging, afkoeling (tot 10°C) en verhitte (tot 58°C).

4.5 TIJDSLIJN ZIEKTEVERLOOP



5 DESINFECTIE

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

6 VERSPREIDING

6.1 RISICOGROEPEN

Risicogroepen zijn:

- > niet of onvoldedig gevaccineerde personen (bijvoorbeeld personen geboren vóór 1959);
- > reizigers, vluchtelingen en asielzoekers vanuit en naar gebieden waar difterie endemisch voorkomt;
- > gebruik van rauwe melkproducten of nauw contact met vee en in sommige omstandigheden nauw contact met huisdieren, zoals honden en katten (2, 15);
- > slechte hygiënische levensomstandigheden (5);
- > mensen die beroepsmatig met gevallen in contact komen.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Difterie komt over de hele wereld voor als kinderziekte. In landen waar het vaccinatieprogramma (Expanded Programme on Immunisation, WHO) goed wordt aangehouden, is difterie hoofdzakelijk een importziekte die niet tot verdere verspreiding leidt. [7] Aangenomen wordt dat een vaccinatiegraad van ten minste 70% onder

kinderen nodig is om clusters van difterie te voorkómen; groepsimmunitet ontstaat bij een vaccinatiegraad boven de 80-85%. In ontwikkelingslanden met lagere vaccinatiegraad zouden huidinfecties met *C. diphtheriae* een rol spelen bij het ontwikkelen van een natuurlijke bescherming tegen respiratoire difterie. (11)

In 1990 ontstond een grote epidemie in het Gemenebest van Onafhankelijke Staten (GOS, het huidige Rusland en omringende landen) en de Baltische Staten, die in 1994-1995 haar hoogtepunt bereikte. In 1995 waren in het hele gebied 50.425 ziektegevallen, veelal volwassenen, met een gemiddelde incidentie van 17/100.000 [9]. De belangrijkste oorzaken waren een afgenomen vaccinatiegraad onder kinderen en een verminderde bescherming onder volwassenen door gebrek aan natuurlijke boosting in de jaren ervoor. Deze epidemie leidde in de jaren '90 tot meerdere importgevallen in West-Europese landen, maar zonder significante verdere verspreiding. Alhoewel het GOS en de Baltische Staten de epidemie door massavaccinatiecampagnes en geïntensiveerde bron- en contactopsporing in 1999 grotendeels onder controle hadden, kampten anno 2006 Wit-Rusland, Georgië, de Russische Federatie, Oekraïne en met name Letland nog steeds met een verhoogde difterie-incidentie. Letland meldde in de periode 2002-2006 143 gevallen, waarvan 14 overleden (aldus gerapporteerd door DIPNET¹, het Europese Diphtheria Surveillance Network) [10] en in 2008 nog 28 gevallen van difterie.

Difterie is sterk gedaald in Europa en wordt volgens het Europese centrum voor controle en preventie van ziekten (ECDC) actueel beschouwd als "onder controle" in de landen van de Europese Unie (EU) / Europese Economische Ruimte (EER) (16). Echter, volgens gegevens van ECDC, is het aantal gerapporteerde gevallen van difterie in de landen van de EU / EER gestegen van 10 in 2009 tot 40 in 2014. Van de 142 gerapporteerde gevallen voor deze periode (2009-2014), waren er 79 gerelateerd aan *C. diphtheriae* en 59 aan *C. ulcerans* (10). In 2014 werd het grootste aantal gevallen gerapporteerd door Letland (13 gevallen), Duitsland (9 gevallen) en Frankrijk (6 gevallen) (10). In het jaar 2012 werden op een totaal van 27 gevallen, 17 inheemse en 8 geïmporteerde gevallen gerapporteerd en twee waarvan de oorsprong onbekend was (16). Terwijl Spanje geen gevallen van difterie meer gekend had sinds 1986, werd eind mei 2015 bij een ongevaccineerde jongen van 6 jaar oud een infectie met toxigene *C. diphtheriae* aangetoond (8). Sinds het begin van 2015 werden door Denemarken, Zweden en Duitsland 9 gevallen van cutane difterie gerapporteerd, waarvan 7 toxigeen (tox+), bij vluchtelingen/asielzoekers komende uit Eritrea (sommigen met een transit door Libië), Ethiopië, Syrië of Libië. Daarenboven is de ziekte nog steeds prevalent in Wit-Rusland, Rusland en Oekraïne (16).

In 2013 werden wereldwijd bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) 4.680 gevallen van difterie gemeld, waarvan meer dan 85% uit Zuidoost-Azië, met als twee belangrijkste landen, India (3.133 gevallen) en Indonesië (775 gevallen) (17). Incidenteel worden kleinere epidemieën gemeld uit verschillende delen van de wereld.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Vanaf 1959 werd in België gestart met de algemene vaccinatie van kinderen van 6 maanden tot 15 jaar. Vaccinatie van volwassenen werd toen ontraden wegens de ernstige nevenverschijnselen. Men kan dus stellen dat de meerderheid van de personen die in 1959 ouder waren dan 15 jaar, meer bepaald de huidige 70-plussers, niet werd gevaccineerd tegen difterie. Na invoering van veralgemeende vaccinatie daalde de incidentie van difterie snel. De laatste grote epidemie van *C. diphtheriae* in België gaat terug tot 1943 met 16.157 gevallen en 982 doden. Van 7.412 gevallen, waarvan 370 doden, tussen 1950 en 1959, daalde het aantal tot minder dan 15 gevallen tussen 1980 en 2012. In de jaren '90 werden drie gevallen van difterie vermeld maar deze werden nooit officieel gerapporteerd. In 1993 stierf een Belgische vrouw van 61 jaar in Moskou ten gevolge van een keelinfectie met *C. diphtheriae* (17). In 1993 en 1994 werd op basis van een bestaande serotheek van de Vlaamse bevolking de immuunstatus tegen difterie bepaald op 1679 serumstalen (via een gerandomiseerde gestratificeerde steekproef). De studiegroep bestond uit 892 mannen

¹ DIPNET werd later vervangen door EDSN (European Diphtheria Surveillance Network) en kan online geraadpleegd worden via: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/EDSN/Pages/index.aspx>

(53%) en 781 vrouwen (47%). De gemiddelde leeftijd van de totale studiegroep was 43 jaar. Uit de resultaten blijkt dat 38% van de steekproef nog beschermd is tegen difterie (titer > 0.1 I.U./ml, volgens WHO-normen); bij 36% van de onderzochte groep was de difterie-antitoxinetiter ontoereikend (titer < 0.01 I.U./ml) en bij 26% was de bescherming onzeker (titer > 0.01 en < 0.1 I.U./ml). Na standaardisatie naar de leeftijdsstructuur van de Vlaamse bevolking worden de resultaten respectievelijk 43, 32 en 25%. [12].

Tussen 2000 en 2011, werd door het Nationaal Referentiecentrum voor difterie in België geen enkele toxigene (*tox+*) stam van *C. diphtheriae* geconfirmeerd; jaarlijks werden slechts enkele niet-toxigene (*tox-*) stammen gerapporteerd (19). In 2012 werd via het systeem van wettelijk te melden infectieziekten in Vlaanderen 1 geval van difterie geregistreerd. Het betrof een importcasus van cutane difterie (*C. diphtheriae tox -*) bij een jong meisje dat geen boosterdosering had ontvangen met een verblijf in Thailand. In 2012 werd een geval van cutane difterie met *C. ulcerans tox +* gerapporteerd in Wallonië bij een vrouw van 72 jaar met vermoeden van zoönotische oorsprong (huisdieren) (1). In 2013 werd een geval van respiratoire difterie zonder membraanvorming met *C. ulcerans tox +* gerapporteerd in Wallonië, bij een vrouw van 61 jaar met een chronisch obstructieve bronchopneumopathie en waarvan de oorsprong vermoedelijk bij een huisdier lag (12,13). In 2015 werd bij toeval een niet-toxigene difterie geconstateerd bij een Eritrese jongeman. In 2016 overleed een kleuter aan de cardiale complicaties van difterie (26). Het betrof een toxigene stam. Het kind was geboren in België met Russische achtergrond en was ongevaccineerd. In hetzelfde jaar werd nog een volwassene gediagnosticeerd met *C. ulcerans* welke ook toxine positief bleek.

Sinds oktober 2022 is er een toename in difterie meldingen in de EU bij asielzoekers. In Vlaanderen waren er in totaal acht meldingen in 2022. Van de acht meldingen waren er vier gelinkt aan een uitbraak van toxigene *C. diphtheriae* cutane infecties onder asielzoekers. Verder zijn er nog drie geïsoleerde meldingen van toxigene *C. ulcerans* en één toxigene *C. diphtheria* infectie. Een patiënt met *C. ulcerans* vertoonde een respiratoir ziektebeeld en kreeg difterie-antitoxine (DAT) toegediend.

7 BEHANDELING

Bij het vermoeden van respiratoire difterie dient de patiënt in een ziekenhuis opgenomen en geïsoleerd verpleegd te worden (druppelisolatie). Er volgt afname van serum (controle vaccinatiestatus) en van kweken uit de neus en keel.

7.1 IMMUNOGLOBULINES (=DAT, ANTITOXINE)

Na afname van kweken en serum bij ernstige verdenking op respiratoire difterie dient de behandelaar, advies in te winnen bij een infectioloog en zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen 48 uur) te starten met toediening van DAT (antitoxine). Bij een bevestigde cutane difterie is DAT enkel aanbevolen bij uitgebreide letsels of een toxisch beeld. Voor meer informatie over de indicaties en dosis van DAT: zie richtlijn [BVIKM](#).

Omwille van het risico op anafylactische verschijnselen, raden de Canadese autoriteiten aan om, op klinische indicatie, de gevoeligheid van de patiënt voor het serum te testen door 0,1 ml immunoglobulines in te spuiten (verdunding 1:10) en gedurende 30 minuten door observatie te controleren of zich lokale of systemische reacties voordoen (27).

DAT is beschikbaar bij het antigifcentrum. Hiervoor neemt men contact op met de arts infectieziektebestrijding. De dosering is afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de difterie, evenals de duur van de ziekte.

Procedure voor bestelling van difterie antitoxine bij het antigifcentrum (Risk Management Group 11/1/2018):

1. Behandelend arts contacteert arts infectieziektebestrijding (Zorg en Gezondheid) voor overleg over al dan niet toedienen van antitoxine.

2. Arts infectieziektebestrijding informeert Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (FOD VVVL), cmve@health.fgov.be.
3. Indien akkoord, contacteert arts infectieziektebestrijding antigifcentrum en overlegt voor transport.
4. Antigifcentrum past stock gegevens aan en informeert FOD VVVL.

7.2 ANTIBIOTICA

Bij **ernstige verdenking van respiratoire difterie of bij bevestigde cutane vormen** wordt gestart met antibiotische therapie (na staalnames). Het [BVIKM](#) (3) beveelt het volgende schema aan:

- > Amoxicilline
 - Volwassene : 1g x4/dag IV gedurende 14 dagen
 - Kinderen: 100mg/kg/dag in 4 dosissen IV
- 1. OF
- > Penicilline
 - Volwassene: IV Penicillin G 1 miljoen IU x6/dag of PO feneticilline (Broxil) 500mg x6/dag gedurende 14 dagen
 - Kinderen: IV Penicillin G: 100.000-400.000IU/kg/dag in 6 dosissen (max 24 miljoen IU/dag) of PO feneticillin (Broxil):
 - <2j 125mg/dosis 6dd
 - 2-10j 250mg/dosis 6dd
 - >10j 500mg/dosis 6dd

Gecombineerd met:

- > Clarithromycine
 - Volwassenen: 2 x 500 mg/d per os of intraveneus gedurende 14 dagen (Check QTc).
 - Voor kinderen: 15 mg/kg/dag in twee giften IV of PO, max 1.000 mg/d gedurende 14 dagen.

Overweeg vancomycine voor ernstige gevallen.

Voor bevestigde cutane vormen zonder systemische tekenen is er geen combinatie nodig met claritromycine.

De behandeling moet worden aangepast volgens het antibiogram (5).

Ontslag uit het ziekenhuis vindt plaats na minimaal 2 negatieve controlekweken. De eerste kweek wordt afgenomen 48 uur na het beëindigen van de antibiotische therapie; met een interval van minstens 24 uur volgt de tweede kweek. Ten minste 2 weken na beëindiging van de antibioticabehandeling dient een derde, laatste, controlekweek te worden afgenomen, aangezien in een studie is gebleken dat bij 21% van de dragers 2 weken na behandeling opnieuw *C. diphtheriae* werd gekweekt [7]. Niet-geïmmuniseerde patiënten moeten na volledig herstel actief geïmmuniseerd worden met toxoïd.

Huiddiffentie kan, na afname van serum en kweken uit de wond en nasofarynx, thuis met antibiotica worden behandeld in contactisolatie. Nasofarynxkweek is geïndiceerd om dragerschap in de keel uit te sluiten. Het is niet noodzakelijk om met antitoxine te behandelen, tenzij de patiënt andere klinische verschijnselen, veroorzaakt door het toxine, vertoont.

7.3 VACCINATIE

Een natuurlijke infectie met difterie zorgt niet voor voldoende immuniteit. Niet gevaccineerde personen moeten een volledig vaccinatieschema krijgen na het doormaken van een infectie. Indien een patiënt volledig gevaccineerd was, maar dit meer dan 10 jaar geleden is, dient een boost gegeven te worden.

8 PRIMAIRE PREVENTIE

8.1 IMMUNISATIE

De belangrijkste pijler van preventie is bescherming tegen de gevolgen van het toxine door actieve immunisatie via het basisvaccinatieprogramma. Immunisatie gebeurt met toxoïd. Sedert 1959 wordt in België veralgemeend gevaccineerd tegen tetanus en difterie. Het basisvaccinatieschema bevat een vaccin op de leeftijd van 2 maand, 3 maand, 4 maand en 15 maand. Er wordt een herhaling voorzien in het eerste leerjaar en in het derde secundair. Voor volwassenen wordt aanbevolen om om de 10 jaar een herhalingsinenting toe te dienen. Bij personen > 40 jaar in België in 2006 had slechts 20-45% een antistoffentiter voor difterie > 0,1 IU/ml (seroprotectiedrempel) [12]. Bij kinderen van 7 en 8 jaar was de vaccinatiegraad voor difterie 84,2% voor het basisschema, en 88,3% kreeg een booster op 6-jarige leeftijd. [14] Volgens een vaccinatiegraadstudie in Vlaanderen in 2012 bedraagt de vaccinatiegraad voor de vierde dosis van het vaccin tegen difterie 93.0% (95% betrouwbaarheidsinterval 91.1-94.5) bij kinderen tussen 18 en 24 maanden en voor de eerste booster dosis op 6 jarige leeftijd 90.8% (95% betrouwbaarheidsinterval 89.0-92.5) gemeten bij adolescenten (20). Aangezien het toxine van *C. ulcerans* bijna identiek is aan het toxine van *C. diphtheriae*, wordt ervan uitgegaan dat vaccinatie tegen difterie ook bescherming biedt tegen *C. ulcerans*-infecties. Ondanks volledige vaccinatie blijft echter de kans bestaan op het ontwikkelen van cutane difterie (10, 21, 22).

Volgens het Europees Actieplan 2015-2020, opgesteld door het regionaal comité van de WGO voor Europa in september 2014, wordt voor de drie dosissen van het gecombineerd vaccin tegen Difterie-Tetanus-Kinkhoest een vaccinatiegraad $\geq 95\%$ nagestreefd op nationaal vlak voor 90% van de landen van de Europese regio (23).

Gezien de potentiële risico's voor de personen die reizen naar landen waar difterie nog steeds endemisch is, is het belangrijk om hun vaccinatiestatus te controleren en deze te actualiseren indien nodig (10).

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

De meerwaarde van het vermijden van rauwe, ongepasteuriseerde koe-, paarden-, geiten- en schapenmelk of producten waarin deze zijn verwerkt, is onbekend, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het vóórkomen van *C. ulcerans* in België. Er zijn geen gevallen van toxigene *C. ulcerans* (tox+) gemeld in België waarbij melk als transmissieweg werd aangegeven, maar gevallen van niet-toxigene *C. ulcerans* (tox-) zijn niet meldingsplichtig en worden bijgevolg niet geregistreerd. In verband met de blootstellingskansen op andere zoönotische pathogenen (*listeria*, EHEC, enz.) moet consumptie hiervan bij voorkeur vermeden worden.

9 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

Let wel: onderstaande maatregelen zijn alleen van toepassing voor *toxigene* corynebacterie-stammen. In afwachting van de uitslag van het laboratoriumonderzoek dienen de maatregelen in gang gezet te worden, maar kunnen bij een stam die geen exotoxinen produceert worden gestaakt.

9.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing bestaat uit uitgebreide (hetero)anamnese inclusief de eerste ziektedag, verblijf in of contact met bezoekers uit endemische gebieden, of contact met mogelijke patiënten, gedurende de 7 dagen voor ziek worden.

Bij *C. ulcerans* wordt navraag gedaan naar contact met runderen of paarden (bezoek platteland), drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk of nauw contact met (mogelijke zieke) katten of honden. In samenwerking

met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen dienen potentiële bronnen onderzocht te worden. Bij *C. ulcerans* worden ten behoeve van het brononderzoek personen geïnventariseerd en gescreend die door dezelfde potentiële bron besmet zouden kunnen zijn. Afhankelijk van de geïdentificeerde bron moet aanvullend contactonderzoek bij andere blootgestelde personen plaatsvinden. Ook bij *C. pseudotuberculosis* is navraag naar diercontacten (schapen, geiten) geïndiceerd.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Bij een mogelijk geval van difterie worden de contacten van de index in kaart gebracht. Bij alle risicocontacten moeten nasofaryngeale én keeluitstrijkjes genomen worden (dus twee uitstrijkjes/contact), terwijl cutane opsporing alleen nodig is in geval van wonden bij het contact.

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae*:

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae* - respiratoire difterie of cutane difterie met keeldragerschap

Bij respiratoire difterie en bij cutane difterie met bewezen keeldragerschap, strekt het contactonderzoek zich uit tot personen die in de periode startend vanaf 7 dagen vóór de eerste ziektedag van de index tot 48 uur na het starten van diens antibiotische behandeling, contact met de index hebben gehad.

Een **risicocontact** van een patiënt met *C. diphtheria*, toxine + wordt gedefinieerd als:

- personen die in de periode startend vanaf 7 dagen vóór de eerste ziekte dag van de index tot 48 uur na het starten van diens antibiotische behandeling contact met de index hebben gehad
- en die behoren tot één van onderstaande groepen:
 - o gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten
 - o personen met slijmvliescontact
 - o verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet
 - o patiënten die in zelfde ruimte liggen als indexgeval
 - o reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren
 - o te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae* - cutane difterie zonder keeldragerschap

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap - veroorzaakt door *C. diphtheriae* wordt een risicocontact gedefinieerd als een contact van de patiënt met *C. diphtheria*, (toxine +, zonder keeldragerschap) als:

- elke persoon die vanaf het ontstaan van de wonde mogelijk in contact is geweest met wondexsudaat (wondcontacten).

Contactonderzoek bij *C. ulcerans*

Risico contacten van patiënt met *C. ulcerans*, toxine + zijn personen die zijn blootgesteld aan een gemeenschappelijke bron voor *C. ulcerans*-besmetting (dier, melk). Zij worden op dezelfde manier gescreend. De kans op overdracht van mens op mens is bij *C. ulcerans* onwaarschijnlijk maar niet onmogelijk (2, 13). Inventarisatie van klachten onder contacten van de index kan helpen een gemeenschappelijke bron te identificeren. Dieren, vooral huisdieren die in nauw contact komen, kunnen eveneens worden opgespoord voor screening in samenwerking met het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (expert opinion NRC, Denis Pierard).

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

Voor procedure bestellen DAT bij mogelijke, waarschijnlijke en bevestigde gevallen: zie onder “Behandeling”.

In afwachting van de uitslag van het laboratoriumonderzoek dienen de maatregelen voor contacten in gang gezet te worden, maar deze kunnen bij een stam die geen exotoxinen produceert worden gestaakt (zie tabel 1 en 2).

Indicaties voor antibioticaprofylaxe:

- > Bij respiratoire difterie wordt er profylaxe voorgeschreven aan de risicocontacten bij een sterk klinische vermoeden en/of als 'toxine +' *C. diphtheriae* of *C. ulcerans* wordt vastgesteld bij het indexgeval.
- > Bij een cutane vorm wordt nooit een profylaxe ingesteld vóór de resultaten van de nasofaryngeale en keeluitstrijkjes bij het indexgeval bekend zijn.
- > Geen pre-expositieprofylaxe, wel postexpositieprofylaxe voor contacten.

Keuze antibioticaprofylaxe bij risicocontacten (3): zie ook [BVIKM](#) richtlijn

- > Azithromycine
 - Volwassenen: 500 mg/d gedurende 5 dagen
 - Kinderen: 10 mg/kg/d gedurende 5 dagen.
- > Voor nauwe contacten bij wie therapietrouw onzeker is kan een alternatief schema overwogen worden met een eenmalige dosis van Benzathine penicilline G intramusculair:
 - o 600.000 IE, enkele dosis voor patiënten < 30 kg
 - o 1,2 MIU, enkele dosis voor patiënten ≥ 30 kgAangezien er een risico bestaat op penicillineresistentie, mag dit regime alleen worden overwogen bij nauwe contacten bij wie de naleving van een vijfdaags regime onzeker is.
- > aangezien er een risico bestaat op penicillineresistentie, mag dit regime alleen worden overwogen bij nauwe contacten bij wie de naleving van een vijfdaags regime onzeker is
- > De antibioticaprofylaxe zal in minder dan 48 uur een einde stellen aan het dragerschap.
- > Indien de bij de contacten genomen uitstrijkjes negatief zijn, wordt de profylaxe stopgezet.

Tabel 1: Maatregelen bij een geval van **respiratoire** difterie

Casus/melding	Index	Bron- /contact*onderzoek
Mogelijk geval: Verwekker onbekend of <i>C. diphtheriae</i> , toxine productie onbekend. Kliniek: laryngitis en/of nasofaryngitis en/of tonsillitis en/of serosanguinolente rhinorroe in combinatie met pseudomembraanvorming.	> Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica bij ernstige verdenking. > Toedienen specifiek immunoglobuline bij ernstige verdenking (advies infectioloog). > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien staal, dan moet er nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Bij ernstige klinische verdenking, bij alle risico contacten: - o swab nasofarynx en keel - o chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe - o vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
Waarschijnlijk geval: <i>C. diphtheriae</i> , toxine productie onbekend, maar duidelijke kliniek van difterie (laryngitis (stridor, zwelling van nek) of complicaties difterie (cardiaal, neurologisch of nefrologisch) OF link met bevestigd geval OF verblijf in endemisch gebied.	> Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica bij ernstige verdenking. > Toedienen specifiek immunoglobuline (advies infectioloog). > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien staal, dan moet er nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Alle risico contacten: - o swab nasofarynx en keel - o chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe - o vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , toxine+.	> Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica. > Toedienen specifiek immunoglobuline (advies infectioloog). > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Alle risico contacten: - o swab nasofarynx en keel - o chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe - o vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. ulcerans</i> , toxine+.	> Antibiotica. > Toedienen specifiek immunoglobuline. > Na herstel, patiënt zo nodig vaccineren. > Geen isolatiemaatregelen nodig, gezien mens-op-mens overdracht onwaarschijnlijk is. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: contact met runderen, paarden, huisdieren, of drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk via het FAVV, verblijf in endemisch gebied. > Alle risico contacten die aan de geïdentificeerde gemeenschappelijke bron hebben blootgestaan: - o swab nasofarynx en keel - o chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe - o vaccinatie op peil brengen**

***Risico contact *C. diphteria*, toxine + :** in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten, personen met slijmvliescontact, verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet, patiënten die in zelfde ruimte liggen als indexgeval, reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren. Te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).

***Risico contact *C. ulcerans*, toxine + :** contacten blootgesteld aan eenzelfde bron.

**Vaccinatie: persoon die minimum 3 dosissen heeft gekregen waarvan de laatste dosis minder dan 10 jaar geleden is toegediend.

Tabel 2: Maatregelen bij een geval van een **cutane difterie**

Casus/melding	Index	Bron- /contact*onderzoek
<i>C. diphtheriae</i> , keeldragerschap en toxine productie onbekend.	> Druppel- en contactisolatie. Druppelisolatie tot keeldragerschap is uitgesloten <u>OF</u> tot 48u na start van de antibiotica. > Nasofarynxkweek afnemen. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Inventarisatie alle risico contacten die contact hadden met wondvocht, verificatie vaccinatiestatus, wachten op resultaten toxine productie.
Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , zonder keeldragerschap, toxine productie onbekend.	> Contactisolatie. > Antibiotica op klinische indicatie. > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien klinisch staal, dan nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Inventarisatie alle risico contacten die contact hadden met wondvocht, verificatie vaccinatiestatus, wachten op resultaten toxine productie.
Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , met keeldragerschap (ook respiratoire overdracht mogelijk), toxine productie onbekend.	> Druppel- en contactisolatie (druppelisolatie tot 48 u na start antibiotica, of tot negatief resultaat toxine). > Antibiotica op klinische indicatie. > Stam naar NRC (koerie): toxine bepaling. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Inventarisatie alle risico contacten, verificatie vaccinatiestatus, wachten op resultaten toxine productie.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , zonder keeldrager, toxine +.	> Contactisolatie. Geen controlekwaken na behandeling aangewezen. > Antibiotica: - o steeds bij ernstige kliniek - o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Risico contacten: - o nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten; - o profylaxe en vaccinatie: antibiotica zie NKO vorm.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , met keeldrager, toxine +.	> Druppel- en contactisolatie (druppelisolatie tot 48u na start van de antibiotica. Twee controlekwaken moeten wel afgenomen worden: 48 u na staken antibiotica, met een interval van 24u. Indien blijvend positief, dan advies van een infectioloog voor eradicatie beleid. > Antibiotica: - o steeds bij ernstige kliniek - o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3).	> Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Risico contacten: - o nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten. - o Profylaxe & vaccinatie: antibiotica zie respiratoire vorm.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. ulcerans</i> , toxine +.	> Overdracht van mens op mens is onwaarschijnlijk en keel- en nasofarynxkweek is niet nodig. > Contactisolatie. > Antibiotica: - o steeds bij ernstige kliniek - o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld > Vaccinatie indien nodig na acute fase. (7.3). > Bij chronische wonde zonder systemische klinische tekens: lokale behandeling zonder antibiotica.	> Bron: contact met runderen, paarden, huisdieren, of drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk via het FAVV, verblijf in endemisch gebied. > Risico contacten: identificatie en screening van contacten die aan de geïdentificeerde gemeenschappelijke bron hebben blootgestaan of wondcontacten: nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten. > Profylaxe en vaccinatie enkel als contacten drager zijn van <i>C. ulcerans</i>, toxine +
Verwekker <i>C. ulcerans</i> of <i>diphtheria</i> , toxine -	> Geen antibiotica > Stop maatregelen	

***Risico contact *C. diphtheria*, toxine + en keeldrager:** in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten, personen met slijmvliescontact, verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet, patiënten die in zelfde ruimte liggen als

indexgeval, reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren. Te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).

***Risico contact *C. diphtheriae*, toxine +, zonder keeldrager:** *in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen contact wondvocht.*

***Risico contact *C. ulcerans*, toxine + :** *contacten blootgesteld aan eenzelfde bron.*

9.4 TOXICOGENE DIFTERIE BIJ DIEREN

Wanneer een toxicogene difterie bij (huis-)dieren wordt vastgesteld, moet dragerschap bij de baasjes en andere dieren in de directe omgeving uitgesloten worden ([Public health management of toxigenic *C. ulcerans* in companion animals – UKHSA 2023](#)). Besmettelijkheid van dier op mens is beperkt en dus wordt chemoprophylaxe niet standaard toegediend, maar in het geval van een positieve screening dient er wel eradicatie toegepast te worden.

Het dier waar de difterie vastgesteld werd, dient hiervoor correct behandeld te worden door de dierenarts en achteraf moet dit gecontroleerd worden met een nieuw staal.

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Weringsmaatregelen bij respiratoire difterie

In het geval van verdenking op respiratoire difterie moet de betrokkene geweerd worden van school, werk of kinderdagverblijf en andere sociale activiteiten buiten familieverband tot de kweekuitslagen bekend zijn. Bij een bevestigde diagnose van een toxineproducerende *C. diphtheriae*-besmetting bij de patiënt, moet wering gecontinueerd worden tot 48 uur na de start van de antimicrobiële therapie. De controlekweken moeten wel plaatsvinden (twee kweken afgenomen minstens 48 uur na het beëindigen van de antibioticatherapie, met een interval van 24 uur). Dit geldt voor zowel volwassenen als kinderen. In een studie is gebleken dat bij 21% van de dragers 2 weken na behandeling opnieuw *C. diphtheriae* werd gekweekt (zie paragraaf 7 en 9.3) [8].

Weringsmaatregelen bij cutane difterie

Voor contacten met keeldragerschap geldt hetzelfde weringsbeleid als patiënten met respiratoire difterie.

Bij de cutane vorm van difterie dienen mensen te worden geweerd totdat keeldragerschap is uitgesloten óf tot 48 uur na de start van de antimicrobiële therapie indien keeldragerschap werd aangetoond. Daarna kan de betrokkene wel naar school, werk of kinderdagverblijf, mits de wond goed wordt afgedekt en hygiënemaatregelen in acht worden genomen.

10 OVERIGE ACTIVITEITEN

10.1 MELDINGSPLICHT

Difterie (inclusief huiddifterie) is een meldingsplichtige ziekte.

CRITERIA
Klinische criteria - Klassiek respiratoire difterie: een pseudomembraan ter hoogte van de neus, farynx, tonsillen of larynx - Milde respiratoire difterie: aantasting van de bovenste luchtwegen door een laryngitis, rhinopharyngitis of tonsillitis ZONDER aanwezigheid van een pseudomembraan
OF
Cutane difterie: huidletsel al dan niet met een pseudomembraan
Epidemiologische criteria

- [11] Matheï C, Damme Van P, Meheus A, Goossens H, Vranckx R. Sero-epidemiologisch onderzoek naar difterie-antistoffen. Vlaams Infectieziektebulletin. 1998;19:4-6.
- [12] Theeten H et al. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. Epidemiol Infect. 2011 Apr;139(4):494-504.
- [13] Toezicht Volksgezondheid, cijfers infectieziekten en vaccinatie; <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Ziekten/Cijfers-over-ziekten-en-vaccinatie/> (accessed 13/09/2013)

Referenties bij Vlaamse wijzigingen

- (1) Detemmerman L., Rousseaux D., Efstratiou A., Schirvel C., Emmerechts K., Wybo I. *et al.* Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in human and non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in cat. New Microbes New Infect. 2013; 1(1): 18-19.
- (2) Public Health England, Diphtheria Guidelines Working group. Public Health control and management of diphtheria (in England and Wales). 2015 Guidelines. March 2015.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf (laatst geconsulteerd op: 30/10/2015).
- (3) Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie. Management of diphtheria. Protocol Version 1 / 29 June 2023 [Diphtheria-protocol-Final-V1-29.06.2023.pdf \(sbimc-bvikm.be\)](https://www.sbimc-bvikm.be/Diphtheria-protocol-Final-V1-29.06.2023.pdf)
- (4) De Benoist A.-C., White J.M., Efstratiou A., Kelly C., Mann G., Nazareth B. *et al.* Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. Emerging infectious diseases. 2004;10(3):511-3.
- (5) Haut Conseil de la Santé Publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. 2011.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215> (laatst geconsulteerd op: 29/9/2015).
- (6) Join-Lambert OF, Ouache M., Canioni D., Beretti J.-L., Blanche S., Berche P. *et al.* *Corynebacterium pseudotuberculosis* necrotizing lymphadenitis in a twelve-year-old patient. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25(9): 848-51.
- (7) Patey O., Bimet F., Riegel P., Halioua B., Edmond JP., Estrangin E. *et al.* Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. J Clin Microbiol 1997; 35(2): 441-5.
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control. *A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015*. Stockholm: ECDC, 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-spain-rapid-risk-assessment-june-2015.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (9) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines, 6th Edition. Philadelphia, PA. ed Elsevier; 2013.
- (10) European Centre for Disease Prevention and Control. *Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015*. Stockholm: ECDC; 2015.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (11) Galazka, A., The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. J Infect Dis, 2000. 181 Suppl 1: p. S2-9.
- (12) Nationale Referentiecentra voor Toxigene Corynebacteria. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labocorynebacterium_diphtheriae/default.aspx (laatst geconsulteerd op: 29/9/2015).
- (13) Sabbe M et al. Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Jaarrapport 2013. WIV, Brussel. 2015. D/2015/2505/05.
- (14) Wagner KS et al. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *C. ulcerans*. Epidemiol Infect. 2010;138(11):1519-30.
- (15) ECDC. Diphtheria: Factsheet for general public. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/Pages/basic_facts.aspx (laatst geconsulteerd op : 30/9/2015).
- (16) European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases*. Stockholm: ECDC; 2014.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).

- (17) World Health Organization: Immunization, vaccines and biologicals: Data, statistics and graphics. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/ (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (18) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Van Gompel F. Handboek vaccinaties. Infectieziekten en vaccinaties. Deel B. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV ; 2013.
- (19) Referentielaboratorium voor *Corynebacterium diphtheriae*: rapporten 2000-2011. https://www.wiv-isp.be/Epidemio/epinl/plabnl/plabannl/tt_003n.htm (laatst geconsulteerd op : 30/9/2015).
- (20) Van Damme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, et al. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012.
- (21) RIVM. Wekelijks overzicht van infectieziektesignalen: 26/03/15, week 13.
- (22) RIVM. Wekelijks overzicht van infectieziektesignalen: 17/09/15, week 38.
- (23) World Health Organization. Regional office for Europe. European Vaccine Action Plan 2015-2020. 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020> (laatst geconsulteerd op: 2/10/2015)
- (24) European Diphtheria Surveillance Network (EDSN). Available online: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/EDSN/Pages/index.aspx>
- (25) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen Diftherie, Tetanus en kinkhoest (2013). <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm?fodnlang=nl#.VgudcPmqpBc>
- (26) European Centre for Disease Prevention and Control. *A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016*. Stockholm: ECDC, 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Diphtheria-Belgium.pdf> (laatst geconsulteerd op : 10/01/2017).
- (27) Ministère de la santé et des soins de longue durée, Division de la santé publique, Ontario. La diphtérie – Guide pour les professionnels de la santé (2015). <http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/publications/disease/pdf/2015-05-22-diphtheria-guide-health-care-professionals.pdf>
- (28) UK Health Security Agency. Public health management of toxigenic *C. ulcerans* in companion animals – UKHSA 2023. Last updated 21-03-2023. [Public health management of toxigenic C. ulcerans in companion animals - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/publications/public-health-management-of-toxigenic-c-ulcerans-in-companion-animals)