

# Difterie

A36

## Bijlage I Evidence-based literatuuronderzoek

### Literatuursearch

Voor de richtlijn Difterie heeft het Provinciaal Overleg Infectieziektebestrijding Zuid-Holland een knelpuntenanalyse uitgevoerd en 4 uitgangsvragen geformuleerd. Een literatuursearch is gedaan in Medline van 1966 tot en met april 2007 en in Embase vanaf 1980 tot en met april 2007.

### 1. Wat is de transmissiekans van mens op mens bij *C. ulcerans*?

#### Samenvatting onderzoek

Mens-op-mensoverdracht van *C. ulcerans* is in de literatuur nooit beschreven. Er bestaat echter ook geen onderzoek waarin dit is uitgesloten. Bij negen beschreven contactonderzoeken bij *C. ulcerans*-geïnfekteerden was slechts één persoon van de ten minste 239 gescreende contacten positief, die waarschijnlijk door dezelfde bron (koeien) was besmet. De Britse HPA-richtlijn (Bonnet) stelt dat aangezien bij brononderzoek bij twee personen met *C. ulcerans*-infectie geen andere potentiële bron kon worden geïdentificeerd dan hun directe, ook positief voor *C. ulcerans* bevonden gezinsleden, mens-op-mensoverdracht niet kan worden uitgesloten. Een gemeenschappelijke bron als oorzaak wordt niet besproken. Slechts één casestudie (Kisely 94) acht de kans op mens-op-mensoverdracht uitgesloten. *Case studies, richtlijn/rapport van autoriteit.*

#### Overige overwegingen

CDC (MMWR 97) en HPA (Bonnet) stellen in hun richtlijnen toch dat mens-op-mens-overdracht niet geheel uitgesloten is en moet worden voorkomen, alhoewel Tiwari (CDC 08) in een zeer recente studie stelt dat de overdrachtskans lager is dan bij *C. diphtheriae*. Internationaal wordt mens-op-mensoverdracht reëel geacht en treft men bij een casus met *C. ulcerans* maatregelen om verspreiding te voorkomen. *Richtlijn/rapport van autoriteit*

#### Conclusie

De transmissiekans van mens op mens bij *C. ulcerans* is klein, mogelijk nihil. Hoewel in de literatuur deze transmissiekans als reëel wordt beschouwd is deze aanname niet met casuïstiek onderbouwd.

#### Literatuur

1,2,3,5,6,7, 8,10, 11,13,19

### 2. Welke maatregelen zijn bij *C. ulcerans* noodzakelijk voor de contacten? Dezelfde als bij *C. diphtheriae*?

#### Samenvatting onderzoek

De HPA-richtlijn stelt dat bij isolatie van *C. ulcerans* dezelfde maatregelen voor contacten als bij *C. diphtheriae* moeten worden genomen (contactinventarisatie, screenen, op peil brengen van vaccinatiestatus en antibiotische profylaxe). Dit principe wordt internationaal als standaard gehanteerd. Recentelijk heeft Tiwari (CDC) deze maatregelen beperkt voor directe gezinscontacten of andere nauwe lichamelijke contacten of contacten van dieren met een *C. ulcerans*-infectie.

*Richtlijn/rapport van autoriteit*

#### Overige overwegingen

Het feit dat de transmissiekans van *C. ulcerans* tussen mensen klein is, mogelijk nihil, rechtvaardigt de vraag of maatregelen ter voorkoming van mens-op-mensoverdracht nodig zijn. De in de literatuur beschreven mogelijk secundaire gevallen zouden ook door dezelfde bron kunnen zijn besmet. Het uitvoeren van contactonderzoek bij nauwe contacten, zoals gezinsleden, heeft enkel als doel om een potentieel gemeenschappelijke bron op te sporen. Indien *C. ulcerans* wordt geïsoleerd bij een (huis)dier is het nodig de directe contacten te screenen en te beschermen.

### **Aanbeveling**

Bij een patiënt met *C. ulcerans* zijn geen maatregelen nodig voor diens contacten, behoudens screening van contacten die potentieel aan dezelfde bron hebben blootgestaan, dit in het kader van brononderzoek.

### **Literatuur**

1,2, 3, 22, 8,10,11

## **3. Wat is de rol van (huis)dieren bij verspreiding van *C. ulcerans*, en dient hiernaar brononderzoek verricht te worden?**

### **Samenvatting onderzoek**

Van oudsher werd contact met runderen of het drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk als belangrijkste bron voor *C. ulcerans* beschouwd (Hart, Bostock, Meers). De laatste jaren is *C. ulcerans* ook aangetoond bij de huisdieren (kat, hond) van met *C. ulcerans* besmette patiënten (Aaron, Taylor). Typering van de deze isolaten toonde identieke stammen aan als bij de mens (Lartigue, De Zoysa).

*Case reports, overig onderzoek, richtlijn/rapport van autoriteit*

### **Overige overwegingen**

Bij de meeste actuele case reports is geen klassieke bron voor *C. ulcerans* zoals het drinken van rauwe melk, contact met rundvee of verblijf op het platteland of in het buitenland aantoonbaar. Het bestaan van een ander reservoir als besmettingsbron is dus waarschijnlijk. Aangezien *C. ulcerans* bij katten circuleert en ook bij een hond van een patiënt is aangetoond, zijn honden en katten mogelijk een bron voor *C. ulcerans* bij de mens.

### **Aanbeveling**

Bij een patiënt met *C. ulcerans* dient ook brononderzoek bij honden en katten waarmee nauw contact geweest is, uitgevoerd te worden.

### **Literatuur**

4,6, 7,12,13,18,19

## **4. Hoe lang is een patiënt met difterie nog besmettelijk na aanvang antibiotica?**

### **Samenvatting onderzoek**

Keeluitstrijken van vrijwel alle (97%) *C. diphtheriae*-draggers zijn na 48 uur na aanvang erytromycine behandeling negatief. (Miller)

### **Overige overwegingen**

Aangezien erytromycine ook effectief is tegen *C. ulcerans* mag verwacht worden dat ook hierbij dragerschap binnen 48 uur is bestreden.

### **Conclusie**

Een patiënt met difterie is na 48 uur na aanvang erytromycine niet meer besmettelijk.

**Literatuur**

1. Tiwari TS, Golaz A, Yu DT, Ehresmann KR, Jones TF, Hill HE et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Clin Infect Dis 2008;46(3):395-401.
2. Elden S, Coole L, Efstratiou A, Doshi N. Laboratory-confirmed case of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Euro Surveill 2007;12(3):E070329 3.
3. Bonnet JM, Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. World Health Organization. Commun Dis Public Health 1999;2(4):242-9.
4. De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. J Clin Microbiol 2005;43(9):4377-81.
5. HPA. A case of diphtheria caused by toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Commun Dis Rep CDR Wkly 2006;2006;16 (4).
6. Aaron L, Heurtebise F, Bachelier MN, Guimard Y. Pseudomembranous diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*. Rev Med Interne 2006;27(4):333-5.
7. Lartigue MF, Monnet X, Le Fleche A, Grimont PA, Benet JJ, Durrbach A, et al. *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. J Clin Microbiol 2005;43(2):999-1001.
8. Dam AP van, Schippers EF, Visser LG, Peek N, Swaan CM, Kuijper EJ. A case of diphtheria in the Netherlands due to an infection with *Corynebacterium ulcerans*. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147(9):403-6.
9. Hatanaka A, Tsunoda A, Okamoto M, Ooe K, Nakamura A, Miyakoshi M, et al. *Corynebacterium ulcerans* Diphtheria in Japan. Emerg Infect Dis 2003;9(6):752-3.
10. Respiratory diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*--Terre Haute, Indiana, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46(15):330-2.
11. Kisely SR, Price S, Ward T. '*Corynebacterium ulcerans*': a potential cause of diphtheria. Commun Dis Rep CDR Rev 1994;4(5):R63-4.
12. Taylor DJ, Efstratiou A, Reilly WJ. Diphtheria toxin production by *Corynebacterium ulcerans* from cats. Vet Rec 2002;150(11):355.
13. Bostock AD, Gilbert FR, Lewis D, Smith DC. *Corynebacterium ulcerans* infection associated with untreated milk. J Infect 1984;9(3):286-8.
14. Barrett NJ. Communicable disease associated with milk and dairy products in England and Wales: 1983-1984. J Infect 1986;12(3):265-72.
15. Pers C. Infection due to "*Corynebacterium ulcerans*", producing diphtheria toxin--a case report from Denmark. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B] 1987;95(6):361-2.
16. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. World Health Organization. Commun Dis Public Health 1999;2(4):250-7.
17. Wagner J, Ignatius R, Voss S, Hopfner V, Ehlers S, Funke G, et al. Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. Clin Infect Dis 2001;33(9):1598-600.
18. Meers P. A case of classical diphtheria, and other infections due to *Corynebacterium ulcerans*. Journal of Infection 1979;1(2):139-142.
19. Hart RJ. *Corynebacterium ulcerans* in humans and cattle in North Devon. J Hyg (Lond) 1984;92(2):161-4.
20. Farizo KM, Strelbel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. Clin Infect Dis 1993;16(1):59-68.
21. Miller LW, Bickham S, Jones WL, Heather CD, Morris RH. Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy. Antimicrob Agents Chemother 1974;6(2):166-9.
22. Communicable disease and health protection quarterly review: January to March 2004. Journal of Public Health, 2004. 26(3): p. 308-316.

## Literatuuroverzicht relevant voor onderzoeksvragen uit knelpuntanalyse

Auteur	Soort studie	Inhoud en conclusie	Onderzoeksvraag: bewijslast	Refereren aan:
Tiwari(1)		<p>Casesbeschrijving van twee gevallen van infecties met toxigene <i>C. ulcerans</i> in de VS, waarbij één fataal. De laatste betrof een 76-jarige man die met clindamycine, maar niet met antitoxine was behandeld. De <i>C. ulcerans</i>-stam bleek clinda- en erytromycineresistent. De 66-jarige vrouw die het overleefde was met clindamycine behandeld. Beiden waren niet up-to-date gevaccineerd. Patiënt A had voor zijn ziekte een boerderij bezocht. Patiënt B had vier paarden en twee honden. Brononderzoek (beiden zes gezinscontacten; het gezin op boerderij van patiënt A en de paarden en honden van patiënt B) bracht geen bron aan het licht. Artikel geeft een zeer mooi literatuuroverzicht van alle <i>C. ulcerans</i>-casuïstiek beschreven in de literatuur: aanvankelijk werden runderen/rauwe melk als <i>C. ulcerans</i>-bron beschreven (Hart), maar ook toen al waren er veel casussen die hiermee geen contact gehad hadden. Recent worden honden en katten beschreven als potentiële en zelfs bewezen bron (Aaron/ Lartigue/ De Zoysa/ Hatanaka). Aangezien alle huisdieren en contacten in deze twee casussen negatief waren, zou er nog een andere bron kunnen zijn. Zij stellen dat contactopsporing en -bescherming tot de directe gezinscontacten beperkt kan blijven, aangezien mens-op-mensoverdracht zeldzaam is.</p>	1, 2, 3 Case report, maar van CDC	(3)
Elden (2)		<p>Man met difterie veroorzaakt door <i>C. ulcerans</i>. Geen bekende risicofactoren zoals drinken van rauwe melk, reizen of contact met een veestapel. Drie gezinscontacten en hun hond en twee katten werden gescreend, maar waren negatief.</p> <p>Vier van de zes meldingen van (toxigene?) <i>C. ulcerans</i> in de UK in de periode 1993-2003 hadden geen risicofactoren als consumptie van rauwe melk en/of contact veestapel of andere boerderijdieren. Sinds <i>C. ulcerans</i> ook bij honden en katten is aangetoond is dit mogelijk een reservoir voor <i>C. ulcerans</i>. Hij stelt (wederom) dat nauwe contacten hetzelfde moeten worden behandeld als contacten van <i>C. diphtheriae</i>.</p>	1, 2, 3 Case report	(3, 4)

Auteur	Soort studie	Inhoud en conclusie	Onderzoeks-vraag: bewijslast	Refereren aan:
CDR (5)		Casusbeschrijving van vrouw met ernstige difterie door toxinogene <i>C. ulcerans</i> . Keeluitstrijken van nauwe contacten (onbekend aantal) waren negatief. Samples van rauwe melk en huisdieren van de boerderij waar de index recentelijk was geweest, waren genomen, maar nog geen uitslag bekend. In periode 2000-2005 18 toxinogene <i>C. ulcerans</i> in UK gemeld. Meeste casussen geen contact met rauwe melk/boerderijen. Zij refereren aan De Zoysa voor mogelijk nieuw reservoir (katten).	1, 2, 3 Case report en epid report van HPA	(4)
Aaron (6)		Vrouw met pseudomembraneuze faryngitis door <i>C. ulcerans</i> , waarschijnlijk afkomstig van haar hond (daarbij geïsoleerd). Contactonderzoek bij 56 contacten negatief (en geen andere risicofactoren zoals drinken rauwe melk). Aaron vermeldt: in literatuur is mens-op-mensoverdracht nooit gerapporteerd. Hij besluit dat <i>C. ulcerans</i> wel meldingsplichtig moet zijn en dat contacten geïnventariseerd en beschermd moeten worden.	1, 2, 3 Case report	(7) (8) (9)
Lartigue (7)		Vrouw, immuno-incompetent, met <i>C. ulcerans</i> keelinfectie, waarschijnlijk geïnfecteerd door haar hond (identieke <i>C. ulcerans</i> -stam in bek). 88 contacten zijn gescreend en ontvingen profylactische antibiotica en bij hen werd de vaccinatiestatus op peil gebracht. Niemand bleek drager. Contactonderzoek ondanks dat, zoals zij schrijven, mens-op-mens-transmissie van <i>C. ulcerans</i> niet is beschreven. De meeste deskundigen (refs) zouden isolatie van de geïnfecteerde aanraden. Bron: hond. Identieke stammen, maar transmissie van patiënt naar hond, of gemeenschappelijke andere bron is niet geheel uit te sluiten.	1, 2, 3 Case report	(10, 11)
Comm Dis Quart Rev (22)		58-jarige vrouw met <i>C. ulcerans</i> -besmetting. Geen verblijf op platteland of buitenland, geen consumptie van rauwe melk. Wel had ze een kat (verder geen informatie over). Tussen 1993 en 2003 39 <i>C. ulcerans</i> -isolaten in de UK geïsoleerd, waarvan 19 geen risicofactoren hadden (als drinken rauwe melk en/of reis), dus andere transmissiewegen lijken te bestaan. Zij onderschrijven Bonnet: management <i>C. ulcerans</i> hetzelfde als <i>C. diphtheriae</i> .	2 Case report en review	
De Zoysa (4)		<i>C. ulcerans</i> -ribotypering-isolaten van 74 mensen vergeleken met die van 7 isolaten van katten uit de UK. <i>C. ulcerans</i> -isolaten van katten toonden identieke ribotypen als humane isolaten. Dus katten zijn potentieel een reservoir voor humane infectie.	1, 3 vergelijkend onderzoek	(3)

Auteur	Soort studie	Inhoud en conclusie	Onderzoeks-vraag: bewijslast	Refereren aan:
Hatanaka (9)	Case report	52-jarige vrouw ontwikkelt difterie door <i>C. ulcerans</i> . <i>C. ulcerans</i> - infecties komen normaliter door besmetting vanuit runderen of hun uitwerpselen, of drinken van ongepasteuriseerde melk. Dit had hun patiënt niet gedaan. Wél had ze twintig zwervkatten thuis en de week voor haar ziekte een straatkat (met loopneus) verzorgd. Deze laatste was overleden en niet meer voor onderzoek beschikbaar.	3: D	(12-15)
Van Dam (8)		58-jarige vrouw met difterie veroorzaakt door <i>C. ulcerans</i> . Contactonderzoek bij twee familieleden negatief. Alhoewel mens-op-mensoverdracht in de literatuur niet is beschreven, is hier ook contactonderzoek zoals bij <i>C. diphtheriae</i> uitgevoerd, gebaseerd op Britse en Amerikaanse richtlijnen. Bacterie is commensaal bij dieren (paarden en runderen). Patiënt had geen contact met runderen en had geen rauwe melk gedronken. Kat van patiënte was negatief.	1,2, 3 Case report	(3, 10, 16)
Taylor (12)		Toxinogene <i>C. ulcerans</i> -infectie aangetoond bij twee katten. Contactonderzoek onder de gezinscontacten en veterinaire staf toonde geen <i>C. ulcerans</i> - besmetting aan. Alhoewel <i>C. ulcerans</i> van oudsher wordt geassocieerd met het drinken van rauwe melk, wordt nu dus ook bij kleine huisdieren dragerschap gevonden (deze dus in isolatie doen).	3 Case report	(3)
Wagner (17)		71-jarige man uit Berlijn met een chronisch ulcus, waaruit <i>C. ulcerans</i> werd gekweekt. Aangezien patiënt geen contact had gehad met koeien/paarden of rauwe melk, enkel met zijn hond en parkiet, kon mens-op-mensoverdracht als bron niet worden uitgesloten (ook al is dat nog niet eerder gedocumenteerd). Patiënt werd geïsoleerd verpleegd.	1 Case report	
Bonnet (3)		Literatuur: mens-op-mensoverdracht is nooit gedocumenteerd en keeluitstrijken van contacten waren negatief. Ref CDC: er is onvoldoende informatie over mens-op-mensoverdracht. Conclusie: hoewel er geen direct bewijs is, lijkt mens-op-mensoverdracht toch mogelijk te zijn. Zij baseren op analyse van twaalf casussen met bewezen <i>C. ulcerans</i> -infecties, waarbij slechts twee personen rauwe melk hadden gedronken. Voor zes personen geen bron gevonden, maar twee hiervan waren familieleden van degenen die rauwe melk hadden gedronken. Zij adviseren dezelfde maatregelen bij <i>C. ulcerans</i> als voor <i>C. diphtheriae</i> . 'However, because of limited information about human-to-human transmission,	1, 2: Richtlijn/ rapport I	(10, 15, 18-20)

Auteur	Soort studie	Inhoud en conclusie	Onderzoeks-vraag: bewijslast	Refereren aan:
		cultures should be obtained from persons who have had close contact with cases of diphtheria caused by toxigenic <i>C. ulcerans</i> ; in addition, such contacts should receive prophylactic antibiotics and diphtheria toxoid vaccinations as recommended for persons exposed to cases of diphtheria caused by <i>C. diphtheriae</i> .'		
MMWR 97 (10)		54-jarige vrouw ontwikkelt faryngitis door toxigene <i>C. ulcerans</i> . Zij dronk geen rauwe koemelk, had geen buitenlandbezoek, geen contact met vee. Achttien thuis- en ziekenhuiscontacten kregen antibiotica en vaccinatie. Infecties meestal door contact met runderen of drinken van rauwe koemelk. Mens-op-mensoverdracht is niet beschreven. Maar omdat hierover toch weinig informatie beschikbaar is dienen dezelfde maatregelen genomen te worden als bij <i>C. diphtheriae</i> (beschreven in Farizo 94).	1, 2 Case report van autoriteit (CDC)	(11)
Kisely (11)		<i>C. ulcerans</i> -infectie bij 9 jarig meisje (difterie). Zij stellen dat aangezien mens-op-mensoverdracht nog nooit gerapporteerd is, maatregelen tegen verspreiding van de verwekker naar contacten onnodig is. Het meisje had geen contact gehad met runderen of rauwe melk gedronken (haar familieleden wel). Er is geen contactonderzoek uitgevoerd.	2 Case report	(13-15, 18)
Pers C (15)	Case report	Bij 9-jarige, pas geïmmuniseerde jongen wordt toxigene <i>C. ulcerans</i> uit de keel gekweekt.		
Barrett (14)		Analyse van 32 clusters geassocieerd aan consumptie van rauwe melk in Engeland en Wales in 1982 en 1983. Eén besmetting met <i>C. ulcerans</i> was geassocieerd met het drinken van rauwe geitenmelk, en de ander mogelijk met het drinken van rauwe koemelk.	Case-report Geen antw. Op vragen.	
Bostock (13)		25-jarige vrouw ontwikkelde <i>C. ulcerans</i> -infectie, waarschijnlijk door het drinken van geïnfecteerde rauwe koemelk. Contacten (x=?) van haar waren bij screening negatief. T.a.v. brononderzoek: rauwe melk bleek geïnfecteerd, evenals de uiers van twee koeien uit de veestapel.	1+ 3. Case report	
Hart (19)		Een jonge vrouw, levend in religieuze woongemeenschap met eigen kudde, ontwikkelt een keelinfectie door <i>C. ulcerans</i> . Acht koeien (van de 52) waren positief. Controlekweken bij de andere bewoners (ca. 60 personen) leverden 1 positief resultaat. Hij stelt dat het gebrek aan bewijs mens-op-mensoverdracht bij <i>C. ulcerans</i> suggereert dat <i>C. ulcerans</i> -uitbraken andere epidemiologische	1 Case report	

Auteur	Soort studie	Inhoud en conclusie	Onderzoeksvraag: bewijslast	Refereren aan:
		eigenschappen hebben dan die veroorzaakt door <i>C. diphtheriae</i> .		
Meers (18)		59-jarige bakker met ernstige klassieke nasofaryngeale difterie <i>C. ulcerans</i> . Geen consumptie van rauwe melk in VG. Artikel beschrijft vijf andere cases met <i>C. ulcerans</i> -difterie, waarvan vier personen rauwe melk hadden gedronken, en bij drie cases kon de verwekker ook in de melk worden geïdentificeerd. Zijn conclusie: gezien relatie met consumptie van rauwe melk en ontbreken van mens-op-mensoverdracht is <i>C. ulcerans</i> waarschijnlijk een zoönose, met runderen als belangrijkste, maar niet enige, bron.	1 Case report	