

# Labinfect: Difterie bij asielzoekers (2)

1 december 2022

## In dit bericht:

- Update epidemiologie
- Update maatregelen t.a.v. patiënten en contacten
- Update diagnostiek

## Bericht:

In dit (Lab)infectbericht informeren we u over nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot de difterieuitbraak onder asielzoekers sinds ons vorige bericht dd. 20 oktober j.l.

### Update epidemiologie

In Nederland zijn tot en met 29 november 5 gevallen gemeld van kweekbevestigde difterie onder asielzoekers, veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*. In twee van de gevallen betreft het een toxigene stam (ELEK-test positief), in twee gevallen een niet-toxigene, toxinegendragende stam en in één geval is de uitslag van de PCR-test positief, maar de uitslag van de ELEK-test nog onbekend. Voor meer uitleg over de relatie tussen ELEK-test en toxigenen, zie [Tahiri K et al. 2019](#) en [Hofstra J et al. 2019](#).

Op 12 oktober werd de eerste casus gemeld uit de GGD-regio Groningen, gevolgd door een tweede melding eveneens uit GGD-regio Groningen en drie meldingen uit GGD-regio Noord- en Oost-Gelderland. Alle betreffen difterie bij jongens geboren tussen 2005 en 2012 en afkomstig uit Syrië. Een van hen is volgens het vaccinatieboekje met 1 dosis DTP gevaccineerd, de anderen zijn ongevaccineerd of hun vaccinatiestatus is onbekend. Bij vier van de gevallen was *C. diphtheriae* aanwezig in huidwonden (cutane difterie). Twee van hen hadden ook keelldragerschap. Bij één patiënt was er sprake van alleen een positieve keelkweek.

De exacte bron van de besmetting is moeilijk vast te stellen. Bij twee jongens gaat men uit van een infectie die is opgelopen voor binnenkomst in Nederland, tijdens de route binnen of buiten Europa. Bij de infectie van twee van de drie jongens met positieve keelkweken is het mogelijk dat deze infectie is opgelopen tijdens het verblijf in Nederland, aangezien zij al geruime tijd voor de diagnose verbleven in hetzelfde asielzoekerscentrum (AZC) en de stam identiek is.

RIVM-IDS voert momenteel kiemsurveillance uit op basis van whole genome sequencing (WGS) ter ondersteuning van uitbraakonderzoek. In West-Europa zijn dit jaar ten minste drie niet-gerelateerde uitbraakclusters van difterie gedetecteerd onder vluchtelingen, veroorzaakt door ST377, ST384 en ST575. De recente Nederlandse isolaten zijn op basis van cgMLST 100% identiek aan isolaten in twee van deze uitbraakclusters, respectievelijk ST384 en ST377.

In Europa zijn er tot 30 november 231 gevallen gemeld door meerdere landen. De meeste gevallen zijn gemeld door Duitsland (64), Oostenrijk (42) en het Verenigd Koninkrijk (53). In 160 gevallen betrof het huiddifterie, bij 33 respiratoire difterie (inclusief keeldragerschap zonder symptomen) en 6 hadden zowel huid- als respiratoire verschijnselen. Vergelijkbaar met de Nederlandse situatie, betrof het ook in Europa voornamelijk mannelijke migranten tussen 8 en 49 jaar (ECDC EpiPulse, geraadpleegd op 30 november 2022).

Over de situatie in [Zwitserland](#) en [Duitsland](#) zijn recent publicaties in Eurosurveillance verschenen. Het merendeel van de infecties wordt gevonden in jonge mannen afkomstig uit Syrië en Afghanistan. Deze landen hebben een lage vaccinatiegraad ten gevolge van langlopende conflicten (in 2021 was deze onder 1-jarigen volgens een recente schatting van de WHO 48% en 66%, respectievelijk, maar in Syrië was deze 12 jaar geleden nog rond de 80%). De patiënten in Zwitserland hadden verschillende routes naar en door Europa afgelegd. Typering van de isolaten uit Zwitserland liet de bovengenoemde diversiteit zien.

### **Update maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten**

De LCI-richtlijn en het draaiboek difterie worden momenteel geheel herzien. Bij discrepanties zijn adviezen uit de meest recente (Lab)infecties leidend boven de richtlijn en het draaiboek.

### **Profylaxe en behandeling**

Zoals reeds werd aangekondigd in het (Lab)infectiebericht van 20 oktober j.l. zijn de adviezen voor profylaxe en antibiotische behandeling in de LCI-richtlijn aangepast. Zowel voor profylaxe (bij eersteringscontacten) als voor behandeling is claritromycine het middel van eerste keuze, als profylaxe gedurende 10 dagen en als therapie gedurende 14 dagen.

Patiënten met cutane difterie moeten in druppelisolatie verblijven totdat keeldragerschap is uitgesloten óf tot 48 uur na de start van de antimicrobiële therapie. Bij cutane difterie zonder keeldragerschap is contactisolatie aangewezen.

De isolaten van de eerste vier patiënten zijn gevoelig voor penicilline (in verhoogde dosering) en erytromycine, volgens de nieuwe EUCAST pre-publicatie antibioticaresistentie breekpunten voor *C. diphtheriae* en *C. ulcerans*.

Een analyse van de resistentie van *C. diphtheriae* en *C. ulcerans* in ISIS-AR liet eerder een hoge mate van gerapporteerde resistentie zien (respectievelijk 70% en 89%) voor (benzyl)penicilline. Herinterpretatie volgens de nieuwe EUCAST klinische breekpunten van beschikbare meetwaarden, laat zien dat alle isolaten gevoelig met verhoogde blootstelling (I) zijn. Erytromycine-resistentie blijkt dan 18% te zijn, terwijl eerder 0% was gerapporteerd.

## **Controlekweken bij keeldragerschap**

Bij patiënten met keeldragerschap dient 48 uur na het stoppen van de behandeling een eerste controlekweek te worden afgenomen en ten minste 24 uur later nog een tweede controlekweek. Kweken die zijn afgenomen tijdens de behandeling zijn niet betrouwbaar voor het beoordelen van persisterend dragerschap. Indien een van deze controlekweken positief is, dient met de arts-microbioloog overlegd te worden over aanvullende therapie om de *C. diphtheriae* uit de keel te eradiceren.

## **Vaccinatie van contacten bij keeldragerschap**

In geval van een patiënt met keeldragerschap dient niet alleen aan de eersterings-contacten, maar ook aan alle tweederingscontacten DTP-vaccinatie aangeboden te worden als de laatste DTP-vaccinatie meer dan 10 jaar geleden was. In asielzoekerscentra kan dit gaan om grote aantallen asielzoekers, medewerkers en vrijwilligers.

Uiteraard dient bij on(volledig)-gevaccineerden de DTP-serie vervolgens verder afgemaakt te worden.

## **Update epidemiologie**

*C. diphtheriae* groeit goed op niet-selectieve voedingsbodems, zoals bloed- en chocolade-agars, maar is soms tussen commensale flora lastig te herkennen. Voor primaire isolatie kan gebruik gemaakt worden van selectieve, telluriethoudende media, zoals Hoyle's-medium, Clauberg-plaat en/of Tinsdale-medium (cysteïne-telluriet). *C. diphtheriae*-kolonies zijn grijs-zwart van kleur, en op de Tinsdale-agar vertonen zij een bruine halo. De platen kunnen worden afgelezen na 18-24 uur incubatie bij 37°C. Een atmosfeer van 5-10% CO<sub>2</sub> bevordert de groei, maar remt de halovorming. *C. diphtheriae* kan goed geïdentificeerd worden met MALDI-TOF.

Indien u een *C. diphtheriae* hebt gekweekt, dient u deze op te sturen naar RIVM-IDS voor bepaling van aanwezigheid van het difterietoxine-gen. Een plaat heeft de voorkeur boven een steekagar, omdat anders tijd verloren gaat met het opnieuw opkweken. Toxinegenpositieve en -negatieve stammen komen naast elkaar voor; het is daarom belangrijk om bij voorkeur de oorspronkelijke plaat in te sturen of anders een reinkweek van meerdere verdachte kolonies (bij voorkeur 10; mag gemengd).

Voor verzending van materiaal naar het RIVM dient telefonische vooraanmelding plaats te vinden (06-21858191 binnen kantoortijden, 088-689 7130 buiten kantoortijden).

Laboratoria hebben telluriethoudende media niet standaard op voorraad, maar sinds de verheffing hebben een aantal laboratoria, waaronder RIVM-IDS, deze wel. RIVM-IDS kan helpen met vragen rond diagnostiek, inclusief adviezen rond kweken en gebruik van selectieve,

telluriethoudende platen en het beschikbaar stellen van controlestammen. Neem daarvoor telefonisch contact op; zie bij contactgegevens RIVM-IDS Bijzondere Bacteriële Diagnostiek.

Een real-time PCR voor directe detectie op swabs is in ontwikkeling bij IDS-RIVM. Voor de validatie zouden wij graag de swabs van kweek-positieven willen gebruiken.

## Referenties

[ECDC rapid risk assessment](#), [UHSKA Diphtheria](#), [LCI-richtlijn difterie](#), [LCI-richtlijn diagnostische bijlage](#), [Diagnostisch vademecum RIVM](#), [RVP-richtlijn](#), [EUCAST](#), [CDC diphtheria beeldmateriaal](#), [NVMM artikel Hofstra](#), [Infectieziekten Bulletin artikel Tahiri](#), [Eurosurveillance artikel Zwitserland](#), [Eurosurveillance artikel Duitsland](#).

## Contactgegevens

- **Overleg met uw regionale GGD** over casuïstiek of mogelijk verdachte gevallen in uw regio. Het nummer is te vinden op [www.ggd.nl](http://www.ggd.nl)
- **RIVM-LCI**: 088-6897000 (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- **RIVM-IDS** dienstdoende arts-microbioloog: 088-6897130 (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- **RIVM-IDS** Bijzondere Bacteriële Diagnostiek: 06-21858191

**Auteurs:** Daan Notermans, Bettie Voordouw, Maaïke van den Beld, Rob Mariman, Tom Woudenberg, Dimphey van Meijeren, Hester de Melker, Andre Meeske, Annelot Schoffelen (RIVM), Marieke Dimmendaal (GGD Noord- en Oost-Gelderland), Melanie de Graaf (Saltro), Esther Heikens, Rocío Ramos Diaz (St. Jansdal Ziekenhuis), Alewijn Ott (Certe Groningen en COM), Masja Loogman (NHG), Irene Goverse (GGD Groningen en RAC), Paul Lips (GZA), Henriëtte ter Waarbeek (GGD Zuid Limburg en RAC), Helma Ruijs, Tjalling Leenstra (RIVM).

**Bericht verstuurd aan:** leden Labinfect en leden Infect