

Labinfact: Difterie bij asielzoekers

20 oktober 2022

In dit bericht:

- *Corynebacterium diphtheriae*-infecties (difterie) bij asielzoekers
- Ziektebeeld
- Diagnostiek bij een verdenking op difterie
- Profylaxe, behandeling en gevoeligheidsbepalingen
- Maatregelen patiënt
- Maatregelen contacten
- Infectiepreventiemaatregelen medewerkers
- Meldingsplicht

Bericht:

Corynebacterium diphtheriae-infecties (difterie) bij asielzoekers

Het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) heeft begin oktober een [rapid risk assessment](#) uitgebracht over de toename van difterie bij asielzoekers in Europa. Er zijn dit jaar, tot 26 september 2022, 92 gevallen van difterie bij asielzoekers internationaal gemeld aan ECDC. Dit aantal is hoger dan het gemiddelde van afgelopen jaren. Alle gevallen betreffen mannen, vooral afkomstig uit Afghanistan en Syrië. Het merendeel (72%) presenteerde zich met cutane difterie veroorzaakt door toxinogene *Corynebacterium diphtheriae*. De stijging in het aantal gevallen kan veroorzaakt worden door een toename in de instroom van migranten uit landen waar difterie endemisch is en/of een toename in de circulatie van het pathogeen in het land van herkomst en/of een verhoogd risico op transmissie tijdens hun reis/vlucht of in een setting zoals een asielzoekersopvangcentrum.

Afgelopen week werd in Nederland cutane difterie vastgesteld bij een Syrische vluchteling die sinds enkele weken hier verblijft. Deze had sinds circa een maand een wond bij de elleboog. Uit de wond is een *C. diphtheriae* gekweekt en aanvullende PCR toonde het toxinegen aan. De patiënt had geen respiratoire klachten en er was geen sprake van keeldragerschap. Er is gestart met antibiotische behandeling. Nauwe contacten werden middels een keelwab getest op en profylactisch behandeld voor eventueel keeldragerschap. Tevens ontvingen nauwe contacten een vaccinatie tegen difterie indien de laatste vaccinatie meer dan 10 jaar geleden was of bij onbekende difterievaccinatiestatus. Geen van de contacten bleek keeldrager te zijn.

Ziektebeeld

Infectie met een toxinogene *C. diphtheriae*, waarvan de mens het reservoir vormt, kan, afhankelijk van lokalisatie van infectie, leiden tot een huid- (cutane difterie) of een

luchtweginfectie (respiratoire difterie of neusdifterie) of asymptomatisch keeldragerschap. De bacterie kan worden overgedragen via contact met wondvocht bij cutane difterie of via druppels uit de luchtwegen in het geval van respiratoire difterie of keeldragerschap. Bij cutane difterie kan er ook keeldragerschap voorkomen.

Cutane difterie wordt gekenmerkt door een rond niet-helend ulcus van een halve tot meerdere centimeters doorsnede, dat bedekt is met een grijs-geel tot grijs-bruin membraan. De huidlaesies kunnen overal op het lichaam voorkomen. Vaak is er sprake van een co-infectie met *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes*.

Het klassieke beeld van respiratoire difterie wordt gekenmerkt door vaak abrupt startende, forse keelpijn met lichte verhoging. Bij keelinspectie wordt er een uni- of bilaterale milde tonsillitis gezien met grijs-wit vastzittend beslag (pseudomembraan) dat vanaf de tweede ziektedag ontstaat. Na een paar dagen wordt het beslag donkergrijs met groene en/of zwarte necrotische plekken en foetor ex ore. Deze keeldifterie kan zich uitbreiden naar de larynx, wat kan leiden tot heesheid, benauwdheid en inspiratoire stridor met meestal noodzaak tot intubatie. Het exotoxine van de bacterie kan door remming van eiwitsynthese en celdood zowel lokaal als op afstand schade veroorzaken. Hartspier, zenuwen en niertubuli zijn het meest gevoelig.

Vaccinatie tegen difterie voorkomt ernstige ziekte, maar biedt geen volledige bescherming – met name cutane difterie kan voorkomen bij volledig gevaccineerden – en voorkomt geen dragerschap, waardoor ook gevaccineerden kunnen bijdragen aan verdere transmissie van de bacterie.

Voor meer informatie over het klinisch beeld en complicaties, zie [paragraaf ziekteverschijnselen](#) van de LCI-richtlijn. Op de [CDC-website](#) is beeldmateriaal van zowel cutane als respiratoire difterie beschikbaar.

Diagnostiek bij een verdenking op difterie

Directe diagnostiek

Bij een verdenking op een *C. diphtheriae* infectie wordt geadviseerd materiaal van de wond en/of de keel af te nemen met een e-swab of een droge wattenstok. **Let op:** het materiaal mag **niet in een virustransportmedium** worden verzonden. Na afname is het advies het materiaal zo snel mogelijk naar het laboratorium te vervoeren om de kweek in te zetten om vertraging in de diagnostiek te voorkomen. Tot vervoer moeten de materialen bewaard worden in de koelkast bij 2-8 °C, maar ze hoeven niet gekoeld vervoerd te worden. Stel het diagnostisch laboratorium op de hoogte van de difterieverdenking alvorens inzending. *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.

C. diphtheria kan met MALDI-TOF goed geïdentificeerd worden. Geïsoleerde stammen moeten naar het RIVM worden gestuurd ter confirmatie en voor onderzoek van de toxigeniciteit. De kweken worden bij voorkeur op niet-telluriethoudende agar ingestuurd. Een plaat heeft de voorkeur boven een steekagar, omdat anders tijd verloren gaat met het opnieuw opkweken. Toxinepositieve 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 kantoor tijden, 088-689 7130 buiten kantoor tijden).

Niet-toxigene stammen van *C. diphtheriae* kunnen lokale ziekteverschijnselen veroorzaken, maar veroorzaken zelden invasieve of ernstige ziekte. Toxigeniciteit wordt op het RIVM onderzocht met PCR. De uitslag daarvan is bepalend voor het verdere handelen. Indien PCR-positief wordt de toxineproductie verder onderzocht met de ELEK-test. Bij een negatieve ELEK-test is er sprake van een *non-toxigenic toxin gene-bearing* (NTTB) *C. diphtheriae*. Aangezien de klinische betekenis van NTTB niet volledig duidelijk is, worden bij een infectie met een NTTB dezelfde maatregelen aangehouden als bij toxigene stammen. [Tahiri K et al. 2019 en Hofstra J et al. 2019]

Neem na een positieve wondkweek op difterie eveneens een keelkweek af voorafgaande aan de start van antibiotica om keel dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten met inachtneming van infectiepreventiemaatregelen (zie paragraaf Infectiepreventiemaatregelen medewerkers hieronder). Voor meer details omtrent diagnostiek en inzending zie ook de [diagnostiekparagraaf](#) van de LCI-richtlijn difterie en de [diagnostiekbijlage](#).

Indirecte diagnostiek

Het risico op een toxineproducerende *C. diphtheriae*-infectie is groter bij een niet of onvoldoende gevaccineerd persoon. Vaccinatiestatus kan soms onbekend of onduidelijk zijn. In dat geval is er een mogelijkheid om bij het RIVM de serostatus van de persoon te laten bepalen. Zie ook [diagnostisch vademecum RIVM](#).

Profylaxe, behandeling en gevoeligheidsbepalingen

In de huidige LCI-richtlijn worden erytromycine en penicilline genoemd als middelen voor behandeling en profylaxe. De behandeladviezen zullen worden uitgebreid met de andere macroliden (claritromycine en azitromycine) vanwege de lagere doseringsfrequentie en minder bijwerkingen dan erytromycine. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de recent vernieuwde adviezen van de [UK Health Security Agency](#). Voor penicilline lijkt er regelmatig een verminderde gevoeligheid te zijn, zodat dit alleen moet worden gebruikt indien de gevoeligheid is aangetoond. Er zijn momenteel geen EUCAST-breekpunten voor resistentiebepalingen. EUCAST heeft

afgelopen zomer een [document](#) uitgebracht ter consultatie over breekpunten op basis van epidemiologische wildtypeverdeling (ECOFF).

Maatregelen patiënt

Bij een bevestigd geval van **cutane** difterie worden de volgende maatregelen geadviseerd voor de patiënt:

- Afnemen van keelwab (indien nog niet verricht) om keeldragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten, alvorens start antibiotische behandeling.
- Starten van antibiotische behandeling.
- Patiënt in druppelisolatie plaatsen tot keeldragerschap is uitgesloten. Hierbij heeft de patiënt een eigen kamer en deelt de patiënt geen kleding, handdoeken of andere spullen. Indien de patiënt noodgedwongen de kamer moet verlaten, wordt het dragen van een mondmasker van ten minste type IIR geadviseerd. Indien vastgesteld is dat er geen sprake is van keeldragerschap volstaat contactisolatie.
- Isolatiemaatregelen kunnen (onafhankelijk van wel/geen keeldragerschap) worden opgeheven 48 uur na het starten van antibiotische behandeling.

Let op, bij een indexpatiënt met **respiratoire** difterie (inclusief asymptomatisch keeldragerschap) zijn de maatregelen omtrent de patiënt uitgebreider. Zie de [LCI-richtlijn](#) voor details.

Maatregelen contacten

Bij een bevestigd geval van difterie worden nauwe contacten in kaart gebracht om verdere transmissie en ziekte te voorkomen. Nauwe contacten van een persoon met **cutane** difterie zijn personen die een van de volgende blootstellingen hebben gehad aan de index vanaf de eerste ziektedag:

- Huisgenoten, of personen die als zodanig worden beschouwd.
- Personen die onbeschermd contact hebben gehad met wond(exsudaat).

Bij nauwe contacten worden de volgende maatregelen geadviseerd:

- Afnemen van een keelwab om dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten, voor de start van antibioticaprofylaxe.
- Starten met antibioticaprofylaxe (ongeacht de vaccinatiestatus) na afname keelwab, maar voor uitslag van keelwab bekend is.
- Eenmalig vaccineren tegen difterie indien het laatste vaccin meer dan 10 jaar geleden is gegeven. Als het contact geen volledige basisserie heeft ontvangen of als de vaccinatiestatus onbekend is, wordt daarnaast geadviseerd om de basisserie af te

ronden. Personen tot 18 jaar die niet basisimmun zijn, kunnen vanuit het RVP gevaccineerd worden (zie ook de [RVP-richtlijn](#)).

- Monitoren van klachten tot 7 dagen na het laatste onbeschermd contact met de index op symptomen passend bij difterie.
- Quarantaine van asymptomatische contacten is niet nodig.

Let op: bij een indexpatiënt met **respiratoire** difterie (inclusief asymptomatisch keeldragerschap) zijn de maatregelen omtrent de contacten uitgebreider. Zie de [LCI-richtlijn](#) voor details.

Indien er sprake blijkt van keeldragerschap bij een contact, wordt deze persoon beschouwd als een nieuw bevestigd geval. De behandeling wordt verlengd en het contactonderzoek wordt opnieuw uitgevoerd rondom deze nieuwe index. Zie de [LCI-richtlijn](#) voor details.

Infectiepreventiemaatregelen medewerkers

De volgende persoonlijke beschermingsmaatregelen worden geadviseerd bij:

- Afname wonduitstrijk en/of wondzorg bij een patiënt met verdenking cutane difterie: Draag handschoenen en een chirurgisch mondneusmasker ten minste type IIR. Is er risico op opspattingen, draag dan ook een spatbril en een schort.
- Afname keeluitstrijk bij een (verdenking) difteriepaciënt en bij de contacten: Draag handschoenen, een chirurgisch mondneusmasker ten minste type IIR, een spatbril en een schort gezien de verhoogde kans op druppelvorming uit de keel.

Wondzorg bij een bewezen difteriepaciënt zonder keeldragerschap: Medewerkers die de wond verzorgen bij een patiënt zonder keeldragerschap kunnen volstaan met algemene hygienemaatregelen en het dragen van handschoenen. Indien er risico is op opspattingen wordt er geadviseerd tevens een chirurgisch mondneusmasker ten minste type IIR, een schort en spatbril te dragen.

Meldingsplicht

Difterie, zowel cutane als respiratoire, is een meldingsplichtige ziekte groep B1; zie de LCI-richtlijn voor de [meldingscriteria](#). Neem al contact op met de lokale GGD bij het vaststellen van *C. diphtheriae* bij asielzoekers in afwachting van de toxiciteit. Bron- en contactonderzoek kan dan reeds worden voorbereid. De maatregelen worden genomen bij het aantonen van toxinegen bij *C. diphtheriae*. De uitslag van de toxineproductie (ELEK) test wordt hiervoor niet afgewacht.

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](#), [Infectieziekten Bulletin artikel](#).

Contactgegevens

- **Overleg met uw regionale GGD** over casuïstiek of mogelijk verdachte gevallen in uw regio. Het nummer is te vinden op 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: Katja van Ewijk, Nynke Nutma, Helma Ruijs, Herbert de Jager, Albert Vollaard, Leo van der Laan (RIVM-CIb), Bettie Voordouw, Daan Notermans, Maaïke van den Beld (RIVM-IDS), Hester de Melker (RIVM-EPI), Henriëtte ter Waarbeek (GGD Zuid Limburg/RAC), Paulus Lips (GZA), Masja Loogman (NHG), Laura Kasteel (GGD Groningen), Tjalling Leenstra (RIVM-CIb).

Bericht verstuurd aan: leden Labinfect en leden Infact