



# Difterie Richtlijn

## Samenvatting

**Verwekker:** *Corynebacterium diphtheriae* (grampositieve bacterie), meerdere stammen: *C. ulcerans*, *C. pseudo-tuberculosis*, *C. pseudo-diphtheriticum*.

**Besmettingsweg:** *C. diphtheriae*: aerogeen, aerogeen of via direct contact (zoenen) of contact met wondexsudaat. *C. ulcerans*: zoönose.

**Incubatietijd:** 1-7 (meestal 2-5) dagen

**Besmettelijke periode:** Vanaf 1e ziektedag tot 7 dagen ervoor en 2 weken erna (onbehandelde respiratoire difterie). Bij huiddifterie langer. Chronisch dragerschap zeldzaam.

**Maatregelen:** Vaccinatie en actieve surveillance bij een mogelijke infectie door toxine producerende *C. diphtheria*. Bron- en contactopsporing volgens het ringprincipe.

**Symptomen:** Respiratoire difterie, huiddifterie of andere vormen. Ziektebeeld varieert van dragerschap tot subklinisch verloop of ziekte met snelle fatale afloop.

**Preventie:** Vaccinatie tegen difterie is in het RVP opgenomen (D(K)TP).

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI november 2013. Belangrijkste inhoudelijke wijziging: de maatregelen bij cutane difterie zijn uitgebreider beschreven (beleid contacten)

Wijzigingen:

- 6 maart 2018: uit recent onderzoek blijkt er een verminderde gevoeligheid te zijn voor penicilline onder beide species, vooral bij *C. Ulcerans*. Penicilline moet daarom alleen worden gebruikt indien de gevoeligheid is aangetoond. Deze toevoeging is bij de paragraaf Profylaxe opgenomen.
- Bij verduidelijkingen en vereenvoudiging in Draaiboek difterie (juli 2017 gepubliceerd) zijn de volgende onderdelen aan de richtlijn toegevoegd: [casusdefinitie](#), [difterieantitoxine](#) en de bijlage [Laboratoriumonderzoek](#).
- Nieuw onderdeel Diagnostiek vastgesteld april 2017.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

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

hetzelfde ziektebeeld als *C. diphtheriae* veroorzaakt. Daarnaast is ook *C. pseudotuberculosis* in zeldzame gevallen verwekker van lokale zoönotische infecties bij de mens, zoals granulomateuze lymfadenitis.

Naast de klassieke verwekker van importgevallen, *C. diphtheriae*, wordt tegenwoordig ook *C. ulcerans* met enige regelmaat als verwekker van difterie geïsoleerd.

Tabel ziekteverwekkers difterie

Verwekker	Exotoxine-productie mogelijk?	Ziektebeeld	Reservoir	Besmettingsweg
<b><i>C. diphtheriae</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>gravis</i></li> <li>• <i>mitis</i></li> <li>• <i>minimus</i></li> <li>• <i>intermedius</i></li> </ul>	+	nasofarynx, huidlaesies, respiratoir, huid	mens	mens op mens, nauw contact en/of langdurig
<b><i>C. ulcerans</i></b>	+	idem als <i>C. diphtheriae</i> : nasofarynx, huidlaesies, respiratoir, huid	zoönotisch (runderen/ paarden, soms honden/katten)	contact met runderen e.d. ongepasteuriseerde melk nauwelijks mens op mens
<b><i>C. pseudo-tuberculosis</i></b>	+	huidinfectie	zoönotisch (geiten/ schapen)	contact met geiten/schapen. Overdracht is echter zeldzaam. Mogelijk via rauwe melk
<b><i>C. pseudo-diphtheriticum</i></b>	-	difteroïde commensaal		

## 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 de exotoxine. De toxine remt al in zeer lage dosering de eiwitsynthese van alle eukaryotische cellen op ribosomaal niveau, wat tot celsterfte leidt. Lokaal bevordert de 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. De toxine diffundeert tevens naar de bloed- en lymfebanen en bereikt zo alle weefsels en organen. Hartspier, zenuwen en niertubuli zijn het meest gevoelig voor de toxine.

## Incubatieperiode

Meestal 2-5 dagen (spreiding: 1 tot 7 dagen).

## 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 omliggende structuren, soms de huid, en in zeldzame gevallen andere locaties betreft. Afhankelijk van de lokalisatie van de infectie onderscheidt men respiratoire

difterie, cutane difterie of andere vormen.

## **Respiratoire difterie**

Neusdifterie, keeldifterie en larynxdifterie (croup).

### **Neusdifterie**

Begint 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 de toxine.

### **Keeldifterie**

Deze meest voorkomende uiting van de ziekte begint vaak abrupt met forse keelpijn, hangerigheid en een lichte temperatuurverhoging (38 °C). Bij inspectie in 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.

### **Larynxdifterie (croup)**

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.

### **Cutane difterie (huiddifterie)**

Na binnendringen door een beschadigde huid (de bacterie kan de intacte huid niet binnendringen) ontstaan typische laesies in de vorm van ronde, diep uitgeponste ulcera (van een halve tot meerdere centimeters doorsnede), bedekt met een grijs-geel tot grijs-bruin membraan. In het merendeel van de gevallen waarbij *C. diphtheriae* uit huidlaesies gekweekt wordt, betreft het niet-specifieke afwijkingen zoals eczeem en psoriasis. 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 gevaccineerden. Ook huiddifterie is besmettelijk.

### **Andere (zeldzame) lokalisaties**

Conjunctiva, oor (acute of chronische otitis media) en genitalia.

### **Complicaties**

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

#### **Complicaties door membranen en oedeem**

- 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.

### **Complicaties door werking van de toxine**

- Myocarditis ontstaat meestal in de 2e 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 (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 gevaccineerden is extreem zeldzaam.

### **Differentiaaldiagnose**

Bij elke membraneuze tonsillitis, faryngitis of purulente huidafwijking moet difterie in de differentiaaldiagnose worden opgenomen, zeker bij mensen die zelf 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 streptokokkeninfectie, angina van Plaut-Vincent (ten gevolge van *Treponema vincenti* en *Fusobacterium plautivinceti*) en de ziekte van Pfeiffer (ten gevolge van epstein-barrvirus).

- Streptokokkale faryngitis: heftigere lokale ontsteking, met heftigere roodheid, hogere koorts en meer slikklachten.
- Plaut-Vincent: hierbij is het tandvlees aangedaan, reeds in 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.

### **Natuurlijke immuniteit**

De belangrijkste afweer bestaat uit aanwezigheid van antistoffen (hoofdzakelijk IgG) in het bloed tegen de toxine (antitoxine). De verschillende corynebacteriën produceren een identieke toxine, 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 systemische verschijnselen, in principe niet tegen lokale kolonisatie, een infectie waar het K-antigeen een belangrijke rol heeft. Antistoffen gemaakt tegen K-antigeen zijn, anders dan tegen het exotoxine, wel typespecifiek.

Massale immunisatie reduceert de circulatie van toxineproducerende bacteriën in de gevaccineerde groep. Waarschijnlijk bevordert de toxine de adherentie aan en penetratie van de bacterie en wordt dit door aanwezigheid van antitoxine geremd.

## Reservoir

Het reservoir van *C. diphtheriae* is de mens. 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, is dit vermoedelijk vrijwel 0%.

*C. ulcerans* is een zoönotische ziekteverwekker, met als bekendste reservoir runderen en paarden. 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 onbekend bleef. Recent onderzoek in Engeland en Frankrijk heeft aangetoond dat ook honden en katten drager kunnen zijn van *C. ulcerans*, wat soms humane besmettingen met *C. ulcerans* kan verklaren [3-5], maar mogelijk bestaan ook nog andere reservoirs (zie [bijlage 1. Onderbouwing](#)). *C. pseudotuberculosis* is eveneens een zoönotische ziekteverwekker, die vooral bij geiten en schapen voorkomt. Overdracht naar mensen tijdens contact met geïnfecteerde dieren is zeldzaam.

## 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 wondexsudaat. Aerogene transmissie gaat via druppeltjes uit de neus-keelholte, zoals bij hoesten, niezen en zingen. Besmetting via voorwerpen komt soms voor (ingedroogde druppeltjes of wondexsudaat bereiken via hand-mondcontact de keel). 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 de toxine de placenta passeert.

*C. ulcerans* infecteert de koeienier 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. Overdracht van mens op mens is in de literatuur niet beschreven en is onwaarschijnlijk (zie [bijlage 1. Onderbouwing](#)). 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].

## 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 [Contactonderzoek](#)). 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 controlekeuken 48 uur na aanvang van erytromycinetherapie negatief, en men kan ervan uitgaan dat de besmettelijkheid dan ook voorbij is (zie [bijlage 1. Onderbouwing](#)) [7]. Deze zelfde periode wordt gehanteerd bij *C. ulcerans* bij behandeling met penicilline.

## 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 wekenlang overleven. De bacterie is betrekkelijk goed bestand tegen uitdroging, afkoeling (10 °C) en verhitting (58 °C).

## Diagnostiek

Met medewerking van het NVMM. Vastgesteld april 2017.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum \*Corynebacterium\*](#).

## Microbiologische diagnostiek

### Directe diagnostiek

Het is noodzakelijk vóór inzending de arts-microbioloog op de hoogte te stellen, omdat materiaal bij voorkeur op speciale platen moeten worden geënt. Materiaal van de keel afnemen door de wat stevig, bij voorkeur onder elk (pseudo)membraan en alle witte plekkjes en ontstoken gebieden, in de keel te wrijven, of door materiaal via de neus van de achterste nasofarynxwand af te nemen. Huidlaesies dienen eerst ontdaan te worden van schilfers en korsten en gereinigd met fysiologisch zout alvorens de wattenstok stevig in de laesie te drukken. Als het afgenomen materiaal niet binnen enkele uren in het laboratorium aanwezig kan zijn, dient een transportmedium gebruikt te worden (overleg hierover met het laboratorium).

### Kweek

Voor primaire isolatie wordt gebruik gemaakt van selectieve, telluriet houdende media, zoals Hoyle's medium en/of Tinsdale-medium (cysteïne-telluriet). Het is van belang om na isolatie van *Corynebacterium*-stammen vast te stellen of ze het difterietoxine produceren. Daartoe kunnen kweken worden gestuurd naar Clb-IDS voor confirmatie en aantonen van toxinevorming door middel van een toxine-gen-PCR en Elek-test. De kweken moeten bij voorkeur op bloedagar worden ingestuurd en zeker niet op telluriet bevattende selectieve media, omdat telluriet de PCR remt. Een plaat heeft de voorkeur boven een steekagar, omdat anders tijd wordt verloren met het opnieuw opkweken. Toxine positieve en negatieve stammen komen naast elkaar voor en het is daarom belangrijk niet een reinkweek van 1 kolonie in te sturen, maar meerdere verdachte kolonies (bij voorkeur 10) op een plaat. Als alternatief kan een oorspronkelijke, niet telluriet-houdende plaat worden ingestuurd.

Beoordeling van de kweek: *C. diphtheriae*-kolonies zijn grijs-zwart van kleur, en op de Tinsdale-agar vertonen zij een bruine halo. *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*, de beide andere species die difterie kunnen veroorzaken, vertonen niet altijd 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.

### Indirecte diagnostiek

Bij het Clb/IDS kunnen antistoffen tegen de toxine bepaald worden in serum. Deze test is alleen geschikt voor het vaststellen van de immunestatus. De test is niet zinvol om de diagnose difterie in het acute stadium met behulp van serologie te stellen. Naar WHO-criteria worden toxine-

antistofconcentraties onder 0.01 IU/ml beschouwd als niet beschermend; antistofconcentraties vanaf 0.01 IU/ml geven enige bescherming; concentraties vanaf 0.1 IU/ml worden als volledig beschermend beschouwd (Simmons 1980).

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

In Nederland niet beschikbaar.

## **Risicogroepen**

### **Verhoogde kans op infectie**

Risicogroepen voor het oplopen van een infectie zijn:

- niet of onvolledig gevaccineerden (onder wie personen geboren voor 1950);
- reizigers, vluchtelingen en asielzoekers vanuit en naar gebieden waar difterie endemisch voorkomt.

De Gezondheidsraad definieerde in 1996 als risicogroepen ook personen die in nauw contact komen met bezoekers uit endemische gebieden, immuno-incompetenten en degenen die beroepsmatig met hen in contact komen. Sindsdien hebben zich in Nederland nauwelijks (import)gevallen voorgedaan. De praktijk heeft geleerd dat de kans op het voorkomen van difterie in deze groepen toch minimaal is.

### **Verhoogde kans op ernstig beloop**

De mortaliteit is het hoogst bij zeer jonge kinderen en hoogbejaarden.

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

Difterie komt over de hele wereld voor als kinderziekte. In landen waar het vaccinatieprogramma (Expanded Programme on Immunisation, EPI) goed wordt aangehouden, is difterie hoofdzakelijk een importziekte die niet tot verdere verspreiding leidt. [8, 9] 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. [9]

In 1990 ontstond een grote epidemie in het Gemenebest van Onafhankelijke Staten (GOS, het huidige Rusland en omliggende landen) en de Baltische Staten, die in 1994-1995 haar hoogtepunt bereikte. In 1995 waren in het gehele gebied 50.425 ziektegevallen, veelal volwassenen, met een gemiddelde incidentie van 17/100.000 [10]. 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. Nederland bereidde zich voor op mogelijke importgevallen [11], maar deze hebben zich niet voorgedaan. 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 Belarus, 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 DIPNET, het Europese Diphtheria Surveillance Network) [12] en in 2008 nog 28 gevallen van difterie.

In 2008 werden wereldwijd bij de WHO nog ruim 7.000 gevallen van difterie gemeld, waarvan het merendeel (6.081) vanuit India. Verder meldde Indonesië (219), Nepal (149) en Brazilië (85) relatief veel gevallen ([bron: WHO](#)). Incidenteel worden kleinere epidemieën gemeld uit verschillende delen van de wereld. In het verleden zijn diverse gevallen van huiddifterie beschreven onder alcoholisten en zwervers in de westerse wereld [13].

## Voorkomen in Nederland

De laatste epidemieën hebben zich in Nederland eind jaren 30 en in de Tweede Wereldoorlog voorgedaan. In 1952-1953 werd begonnen met een landelijk systematische vaccinatie van zuigelingen tegen difterie (en kinkhoest).

Difterie komt sporadisch voor als importziekte bij niet-gevaccineerden na blootstelling in ontwikkelingslanden. In 1999 is het laatste geval van difterie door toxigene *C. diphtheriae* gemeld. Dit betrof een jonge, gevaccineerde vrouw die besmet was tijdens een reis door Afrika. Niet-toxigene *C. diphtheriae*-infecties doen zich nog wel met enige regelmaat voor. Sinds 2000 zijn zeven *C. diphtheriae*-isolaten naar het Clb/IDS gestuurd, zes isolaten afgenomen uit het neus-keelgebied en één van de huid. Deze bleken alle niet-toxigeen te zijn. Hieronder bevonden zich in 2003 isolaat van een geval van keeldifterie bij een waarschijnlijk immuungecompromitteerde vrouw [14] en in 2007 een geval van huiddifterie bij een man besmet tijdens een bezoek aan de Filipijnen. Het vóórkomen van *C. ulcerans*-besmetting is minder inzichtelijk omdat deze verwekker niet meldingsplichtig was tot 2009 onder de oude Infectieziektewet, maar lijkt weinig frequent. Het Clb/IDS heeft sinds 2000 driemaal een toxigene *C. ulcerans*-stam ontvangen:

1. een isolaat afkomstig van een ongevaccineerde patiënt met keeldifterie [15, 16]
2. een isolaat afkomstig van een ziek resusaapje (2004)
3. en een isolaat afkomstig van een gevaccineerde patiënte met een lymfadenitis door een ontstoken vinger (2007).

Bij de eerste en laatste patiënt heeft onderzoek, waaronder kweek bij respectievelijk een huiskat en geiten waarmee contact was geweest, geen bron aangetoond.

Over het voorkomen van *C. ulcerans* in de Nederlandse veestapel is vrijwel niets bekend.

Zie voor meer informatie over het voorkomen van difterie in Nederland: [Difterie onderwerppagina \(RIVM.nl\)](#)



# Preventie

## Immunisatie

### Actieve immunisatie

De belangrijkste pijler van preventie is bescherming tegen de gevolgen van de toxine door vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma. Immunisatie geschiedt met toxoïd. In Nederland wordt sinds 1953 aan alle kinderen toxoïd gegeven. Rekruten kregen sinds 1959 toxoïd bij opkomst voor militaire dienst.

De beschermingsgraad voor difterie onder de Nederlandse bevolking is ongeveer 88% (ervan uitgaande dat een antistoftiter van  $\geq 0,01$  IU/ml enige bescherming geeft) [17] en de vaccinatiegraad onder kinderen is boven de 90%. [18] Door het grote bereik van het RVP in Nederland is een voldoende grote groepsimmunitet ontstaan, waardoor import van toxineproducerende stammen uit het buitenland niet tot verspreiding leidt. Aangezien ongeveer een derde van de Nederlandse bevolking geboren voor 1950 niet over voldoende beschermende antilichamen beschikt [19] en pockets met een lagere vaccinatiegraad in de samenleving aanwezig zijn, dient men bij een geval van difterie toch nog steeds potentiële verspreiding in de omgeving te voorkómen.

De dosering difterietoxoïd in de in Nederland geregistreerde vaccins is  $\geq 2$  en  $\geq 30$  IU. Op jonge kinderleeftijd is een relatief hogere hoeveelheid difterietoxoïd nodig om tot een goede immuunrespons te komen, daarom wordt binnen het RVP op de leeftijden van 2,3,4 en 11 maanden en voor de revaccinatie bij 4 jaar gebruik gemaakt van het vaccin met  $\geq 30$  IU toxoïd.

Difterievaccin is alleen in combinatie met andere componenten beschikbaar. Het huidige RVP-vaccinatieschema biedt een DKTP-Hib-HepB-combinatievaccin in de maanden 2, 3, 4 en 11, een DKTP-booster op 4- en een DTP-booster op 9-jarige leeftijd. Gezien de geringe kans op blootstelling in Nederland wordt periodieke revaccinatie op volwassen leeftijd niet nodig geacht. [11, 20, 21]

Bij kans op blootstelling krijgen niet-gevaccineerde volwassenen een serie van driemaal DTP, op maand 0, 1 en 7. Onvolledig gevaccineerden moeten de serie afmaken ongeacht het werkelijke tijdsinterval tussen de injecties. Volledig gevaccineerden komen 10 jaar na de laatste vaccinatie zo nodig in aanmerking voor een revaccinatie. Voor vaccinatie van contacten rond een (waarschijnlijk) geval van difterie, zie [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#).

Overige indicaties voor (re)vaccinatie met DTP:

- Reizigers naar (of zij die gaan wonen in) gebieden waar difterie epidemisch en/of endemisch voorkomt, dienen een booster te krijgen indien 10 jaar na laatste vaccinatie is verstreken. Het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) hanteert een verscherpt beleid bij onvolledig gevaccineerden die naar een land met een hoog risico op difterie gaan: indien ooit één DTP-vaccinatie gehad, dan 3x DTP-vaccinatie in maanden 0, 1 en 7; indien ooit twee DTP-vaccinaties gehad, dan 2x DTP-vaccinatie in maanden 0 en 1.
- Asielzoekers, bij aanmelding onder de 18 jaar en zonder vaccinatiebewijs, worden als ongevaccineerd beschouwd, en horen volledig gevaccineerd te worden met D(K)TP-vaccinatie volgens schema in maanden 0,1 en 7.

De Gezondheidsraad adviseerde in 1996 ook (re)vaccinatie voor personen die in nauw contact komen met inreizenden vanuit epidemische en endemische gebieden (reizigers, vluchtelingen en asielzoekers) en voor personen die werken met randgroeperingen zoals druggebruikers en alcoholisten. Aangezien er het afgelopen decennium nauwelijks importgevallen zijn geweest in Nederland, en difterieclusters onder randgroeperingen in de internationale literatuur niet meer zijn gemeld, wordt revaccinatie voor deze groepen niet toegepast. In plaats daarvan wordt er vertrouwd op vroegtijdige signalering en diagnostiek om snel bestrijdingsmaatregelen toe te kunnen passen.

Aangezien de toxine van *C. ulcerans* identiek is aan de toxine van *C. diphtheriae*, wordt ervan uitgegaan dat vaccinatie tegen difterie ook bescherming biedt tegen *C. ulcerans*-infecties.

### **Passieve immunisatie**

Aan patiënten met neus- en/of keeldifterie worden ter behandeling grote hoeveelheden antitoxine toegediend. Voor toediening van Difterie Antitoxine (DAT) wordt altijd overlegd met de LCI. Zie [Behandeling - difterie-antitoxine](#).

### **Algemene preventieve maatregelen**

De meerwaarde van het vermijden van rauwe, ongepasteuriseerde koe-, paarden-, geiten- en schapenmelk of producten waarin dit is verwerkt, is onbekend, omdat geen gegevens beschikbaar zijn over het voorkomen van *C. ulcerans* in Nederland. In verband met blootstellingskansen op andere zoönotische pathogenen (*Listeria*, EHEC etc) dient consumptie hiervan bij voorkeur vermeden te worden.

### **Desinfectie**

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Difterie (inclusief huiddifterie) is een **meldingsplichtige ziekte** groep B1.

Het laboratorium waar de desbetreffende ziekteverwekker is vastgesteld en de arts dienen dit binnen 24 uur te melden aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid **binnen 24 uur telefonisch** aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

### **Meldingscriterium**

Elk persoon met ten minste één van de volgende klinische vormen:

#### **Respiratoire difterie**

Ziekte van de bovenste luchtwegen met koorts en één van de volgende symptomen:

- croup;

of

- een pseudomembraan op ten minste één van de volgende locaties:

- tonsillen;
- farynx;
- neus.

### **Nasale difterie**

Uni- of bilaterale afscheiding uit de neus, eerst helder, later bloederig.

### **Cutane difterie**

Huidlaesie.

### **Difterie op andere plaatsen**

Laesie van de conjunctiva of slijmvliezen.

Voor iedere klinische verschijningsvorm geldt:

In combinatie met:

- aantonen van een toxigene *Corynebacterium diphtheriae* of *ulcerans*;

of

- een significante (viervoudige) stijging van de serumantitoxine (voordat behandeling heeft plaatsgevonden).

Het verdient sterk de voorkeur om ook een vermoeden van een geval van difterie telefonisch te melden aan de lokale GGD of de LCI. Een vermoedelijk geval kan worden getypeerd als een persoon met een passend klinisch beeld en een epidemiologische link door mens-op-menstransmissie, maar (nog) zonder laboratoriumbevestiging van bacterie of toxigeniteit van *C. diphtheriae* of *C. ulcerans*.

Zie ook [Draaiboek Difterie](#).

## **Casusdefinitie**

### **A. Verdacht geval**

Respiratoire difterie: laryngitis en/of nasofaryngitis en/of tonsillitis en/of serosanguinolente rhinor-roe

#### **in combinatie met**

pseudomembraanvorming

**of**

Cutane difterie: huidafwijkingen waarbij *C. diphtheriae* of *C. ulcerans* is geïsoleerd waarvan de toxigeniteit (nog) niet bekend is.

### **B. Waarschijnlijk geval**

Een verdacht geval

#### **in combinatie met**

ten minste één van de volgende factoren:

- recent (< 2 weken) contact met een bevestigd geval;
- de index is in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste ziektedag in een gebied geweest waar difterie endemisch is (bij huiddifterie langer geleden);
- stridor;
- zwelling/oedeem van de nek;
- petechieën op de huid en/of submucosaal;
- toxische circulaire collaps;
- acute nierinsufficiëntie;

- myocarditis en/of motorische verlamming 1-6 weken na de eerste ziektedag;
- overlijden.

### **C. Bevestigd geval (al dan niet symptomatisch)**

*(De casusdefinitie verschilt van het meldingscriterium: asymptomatische dragers hoeven niet gemeld te worden, maar komen wél in aanmerking voor behandeling en contactonderzoek.)*

Isolatie van een **toxigene stam** van *C. diphtheriae* of *C. ulcerans* afkomstig van een typische locatie (neus, keel, huidzweer, wond, conjunctiva, oor, vagina/urethra) ongeacht de klinische verschijnselen (dus óók bij asymptomatische dragers en mensen met huiddiferie)

**of**

Ten minste viervoudige of anderszins significante stijging van de serumantitoxine. Dit geldt **uitsluitend** indien beide serummonsters zijn afgenomen vóór de toediening van difterietoxoïd of specifiek immunoglobuline (anti-toxine).

## **Inschakelen van andere instanties**

RIVM Centrum Infectieziektebestrijding. Bij isolatie van *C. ulcerans* of *C. pseudotuberculosis*: NVWA.

## **Maatregelen naar aanleiding van een geval**

Let wel: onderstaande maatregelen zijn alleen van toepassing voor toxogene corynebacteriestammen. 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.

Zie voor een gestructureerd stappenplan het [LCI-draaiboek Diferie](#).

## **Bronopsporing**

Bronopsporing bestaat uit uitgebreide (hetero)anamnese: aan de hand van de eerste ziektedag, verblijf in of contact met bezoekers uit endemische gebieden of contact met mogelijke patiënten. Bij *C. ulcerans* wordt daarnaast navraag gedaan naar contact met runderen of paarden (bezoek platteland), drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk of nauw contact met (mogelijke zieke) katten of honden (zie [bijlage 1. Onderbouwing](#)). In samenwerking met de NVWA dienen potentiële bronnen onderzocht te worden (zie verder [LCI-draaiboek Diferie](#) stap 6). 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 onder andere blootgestelden plaatsvinden. Ook bij *C. pseudotuberculosis* is navraag naar diercontacten (schapen, geiten) geïndiceerd.

## **Contactonderzoek**

Na verificatie van de toestand van het indexgeval wordt bij een verdacht geval van *C. diphtheriae* begonnen met het in kaart brengen van de contacten van de index. Contactonderzoek verloopt volgens het ringprincipe (zie verder [LCI-draaiboek Diferie](#) stap 7). Contactonderzoek bij *C. Diphtheriae*- respiratoire difterie of keeldragerschap Bij respiratoire difterie (inclusief cutane difterie met bewezen keeldragerschap), strekt het contactonderzoek zich uit tot personen die 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. Er wordt onderscheid gemaakt in eerste ring (intensief contact, personen die 4 uur of langer in dezelfde woning verbleven, kus- en/of seksuele contacten), tweede ring (regelmatig contact) en overig incidenteel contact (zie verder [LCI-draaiboek Diferie](#) stap 7).

### **Contactonderzoek bij *C. Diphtheriae* - cutane difterie**

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap gaat het om alle contacten die vanaf het ontstaan van de wond mogelijk in contact zijn geweest met wondexsudaat (wondcontacten). Ook hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de eerste ring, intensieve (gezins)contacten, zoen- of seksuele contacten, en verzorgend/verplegend personeel en de tweede ring, overige contacten die mogelijk in aanraking zijn geweest met wondexsudaat doordat de wond niet goed was afgedekt of hygiënemaatregelen niet in acht zijn genomen.

### **Contactonderzoek bij *C. Ulcerans***

Contacten blootgestaan aan een gemeenschappelijke bron voor *C. ulcerans*-besmetting (dier, melk) dienen gescreend en bij een positieve uitslag behandeld te worden. De kans op overdracht van mens op mens is bij *C. ulcerans* onwaarschijnlijk en onderzoek onder contacten van de index die niet aan dezelfde bron (dier, melk) zijn blootgestaan is niet nodig. Inventarisatie van klachten onder contacten van de index kan wel helpen een gemeenschappelijke bron te identificeren.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Naast vaccinatie is actieve surveillance rond een mogelijk geval van difterie door toxine producerende *C. diphtheriae* in Nederland noodzakelijk (bron- en contactopsporing volgens het ringprincipe). Contactpersonen met een positieve kweek moeten behandeld worden en zijn weer indexgevallen voor een nieuw ringonderzoek (zie ook LCI-draaiboek Difterie).

### **Maatregelen bij *C. Diphtheriae*- respiratoire difterie**

Bij een verdacht, waarschijnlijk en bevestigd geval van respiratoire difterie door *C. diphtheriae* wordt de patiënt bij voorkeur opgenomen, in druppelisolatie verpleegd en na volledig herstel (zo nodig opnieuw) gevaccineerd. Bij contacten uit de eerste ring wordt, na afname van kweken, profylaxe voorgeschreven en de vaccinatiestatus op peil gebracht. Bij personen uit de tweede ring wordt volstaan met het informeren en het op peil brengen van de vaccinatiestatus. Controlekweken na behandeling van de index en positieve contacten zijn aangewezen. De isolatiemaatregelen in het ziekenhuis worden pas opgeheven als controlekweken 48 uur na staken van de antibiotische therapie tweemaal achtereen negatief zijn, met een interval van ten minste 24 uur tussen de kweken. In het LCI-draaiboek Difterie worden contacten en benodigde maatregelen nader omschreven.

### **Maatregelen bij *C. Diphtheriae*- cutane difterie**

Bij een patiënt met toxigene huiddifterie dienen voor de start van de antimicrobiële therapie nasofarynxkweken te worden afgenomen om keeldragerschap uit te sluiten. De patiënt moet 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. Bij wondcontacten wordt, conform eersteringscontacten bij respiratoire difterie, na afname van nasofarynxkweken, profylaxe voorgeschreven en de vaccinatiestatus op peil gebracht.

Indien er sprake blijkt te zijn van keeldragerschap bij de indexpatiënt moeten de maatregelen ten aanzien van contacten worden uitgebreid: in plaats van alleen bij wondcontacten moeten in dat geval bij alle eersteringscontacten nasofarynxkweken worden afgenomen en antibioticaprofylaxe worden gegeven. Zowel bij eerste- als tweederingscontacten dient de vaccinatiestatus op peil te worden gebracht.

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap zijn controlekweken na behandeling niet

aangewezen.

Men dient zorgvuldig om te gaan met verbandmateriaal (WIP-richtlijn Infectiepreventie bij afvalverwijdering vanuit instellingen voor gezondheidszorg). Het betreft afval zonder infectierisico. Buiten instellingen kan het verband bij het huishoudelijk afval, maar afvalzakken moeten zorgvuldig afgesloten worden).

### **Maatregelen bij *C. Ulcerans***

Aangezien mens-op-mensoverdracht bij *C. ulcerans* waarschijnlijk is, zijn bij een patiënt met respiratoire difterie veroorzaakt door deze verwekker, geen maatregelen nodig. Bij huiddifterie is het afdekken van de wond niet strikt noodzakelijk, maar dit wordt vanuit hygiënisch oogpunt wel aanbevolen.

## **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 doorgang vinden (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. Nacontrole dient plaats te vinden, aangezien in een studie is gebleken dat bij 21% van de dragers 2 weken na behandeling opnieuw *C. diphtheriae* werd gekweekt (zie [Behandeling](#) en [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#)) [7].

### **Weringsmaatregelen bij cutane difterie**

Voor contacten met keeldragerschap geldt hetzelfde weringsbeleid als patiënten met respiratoire difterie. Indien besmettelijke personen niet mee willen of kunnen werken op grond van hun geestelijke vermogens, heeft de verantwoordelijke burgemeester onder bepaalde voorwaarden via de Wet publieke gezondheid (Wpg) de mogelijkheid om gedwongen isolatie op te leggen. Raadpleeg het LCI-draaiboek Gedwongen isolatie, quarantaine en medisch onderzoek.

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. Bij infecties op andere lokaties van het lichaam dient de GGD een advies op maat te geven.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Geen pre-expositieprofylaxe, wel postexpositieprofylaxe voor eersteringcontacten. Onafhankelijk van de vaccinatiestatus van betrokkenen wordt in de eerste ring bij een bewezen geval van difterie door *C. diphtheriae* altijd profylaxe gegeven.

- Erytromycine is eerste keus.
- Penicil-line is tweede keus als erytromycine niet wordt verdragen of als er twijfel is over de therapietrouw.

Hierbij gelden de volgende doseringen:

### 1e keus

erytromycine oraal gedurende 7 dagen:

- volwassenen 1.0 g/dag (4dd 250 mg);
- kinderen 40 mg/kg/dag (max. 1.0 g/dag).

### 2e keus

benzathine penicilline (Penidural®) éénmalig IM:

- < 30 kg 0,6 miljoen E;
- ? 30 kg 1,2 miljoen E.

Indien de keel- of nasofarynxuitstrijk positief is dan dient deze profylaxe gevolgd te worden door een 10-daagse kuur erytromycine.

Op basis van beschikbare data uit ISIS-AR (2008 t/m 2017) zijn er geen aanwijzingen voor verminderde gevoeligheid voor macroliden onder *C. diphtheriae* en *C. ulcerans* die in Nederland geïsoleerd zijn. Voor penicilline lijkt er wel zeer aanzienlijke verminderde gevoeligheid te zijn onder beide species, vooral bij *C. ulcerans*, zodat dit alleen moet worden gebruikt indien de gevoeligheid is aangetoond. Aantal onderzochte isolaten is klein (65) en gebruikte methodiek en afkapwaarden kunnen wisselen tussen laboratoria en afnamejaar, zodat exacte percentages en tijdstrends niet betrouwbaar kunnen worden gegeven.

## 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. Na afname van serum bij verdenking op difterie dient de behandelaar zo snel mogelijk te starten met toediening van antitoxine. De dosering is afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de difterie, evenals de duur van de ziekte (indicatie laten bespreken met de LCI, waarna te bestellen bij het RIVM/IOD, [zie draaiboek Difterie](#)). Bij ernstige verdenking van difterie dient begonnen te worden met antibiotische therapie: erytromycine, procaïne penicilline of benzathinepenicilline. Eventueel zijn klinisch andere maatregelen geïndiceerd, zoals toediening van corticosteroïden, digitalis, tracheotomie etc.

Ontslag uit het ziekenhuis vindt plaats na minimaal twee negatieve controlekweken. De eerste kweek wordt afgenomen 48 uur na het staken van de antibiotische therapie; met een interval van minstens 24 uur volgt de tweede kweek. Niet-geïmmuniseerde patiënten moeten na volledig herstel actief geïmmuniseerd worden met toxoïd. 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].

Bij huiddifterie is een nasofarynxkweek geïndiceerd om dragerschap in de keel uit te sluiten. De patiënt dient in druppelisolatie te verblijven totdat keeldragerschap is uitgesloten óf tot 48 uur na start van de antimicrobiële therapie. In geval van cutane difterie zonder keeldragerschap kan de patiënt thuis met antibiotica worden behandeld in contactisolatie (zie [WIP-richtlijn Contactisolatie](#)). Het is niet noodzakelijk om met antitoxine te behandelen, tenzij de patiënt andere klinische verschijnselen, veroorzaakt door de toxine, vertoont.

## Difterie-antitoxine

Voor behandeling van patiënten met difterie in Nederland is antitoxine beschikbaar bij het DVP, na overleg (indicatiestelling) met het LCI. Men tracht antitoxine van humaan serum op voorraad te hebben, maar dat is vrijwel niet meer leverbaar. In dat geval wordt uitgeweken naar paardenantiserum. Voor indicatiestelling en uitgifte van de producten dient overlegd te worden met de LCI. De levering wordt afgehandeld door het DVP. Afhankelijk van welk product op dat moment beschikbaar is: momenteel (2017) is dit Diphtheria antitoxin B.P., een vanuit paardenserum verkregen antitoxine van de firma Sii: flacons à 10,000 IU in 10 ml. Het product is in Nederland niet geregistreerd, maar kan onder bewustheids-verklaring gebruikt worden.

## Indicatie

Bij een waarschijnlijk of bevestigd **symptomatisch** geval van respiratoire, toxigene difterie, dient de patiënt zo snel mogelijk behandeld te worden met difterieantitoxine. Antitoxine wordt in principe niet toegediend bij huiddifterie of bij asymptomatisch dragerschap van toxigene *C. diphtheriae*, en ook niet als postexpositieprofylaxe.

## Toediening

Antitoxine is bestemd voor intramusculaire toediening, zo nodig op meerdere injectieplaatsen. Voor toediening van antistoffen verkregen uit paardenserum dient eerst hypersensibilisatie uitgesloten te worden middels een intracutane proefdosis (lees hiervoor de bijsluiters en overleg met de LCI).

## Dosering

### A. Paardenantitoxine

- Nasaal/pharyngeaal/laryngeal < 48h 20.000-40.000 IU IM
- Nasopharyngeaal 40.000-60.000 IU IV
- Extensive disease of > 3 dagen 80.000-120.000 IU IV

Doseringen tot 40.000 IU kunnen intramusculair gespoten worden, grotere hoeveelheden moeten intraveneus toegediend worden.

### B. Humaan immunoglobuline

Indien beschikbaar, kunnen bij humaan Ig verschillende fabrikanten verschillende doseringen aangeven, afhankelijk van de leeftijd van patiënt en ernst van het ziektebeeld. Overleg altijd met de LCI over de dosering.

## Historie

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 (ook in Nederland). In 1883 toonde Klebs de verwekker aan in een microscopisch preparaat van het difteriemembraan; het jaar daarna isoleerde Loeffler de bacterie met behulp van zelf samengestelde media. Roux en



Iresine ontdekten de 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 de toxine aan formaldehyde en hitte de toxine nontoxisch 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.

## Literatuur

1. Diphtheria vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*, 2006. 81(3): p. 24-32.
2. Tiwari, T.S., et al., Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(3): p. 395-401.
3. Aaron, L., et al., [Pseudomembranous diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*]. *Rev Med Interne*, 2006. 27(4): p. 333-5.
4. Lartigue, M.F., et al., *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(2): p. 999-1001.
5. Hatanaka, A., et al., *Corynebacterium ulcerans* Diphtheria in Japan. *Emerg Infect Dis*, 2003. 9(6): p. 752-3.
6. Goldberger, A.C., B.A. Lipsky, and J.J. Plorde, Suppurative granulomatous lymphadenitis caused by *Corynebacterium ovis* (pseudotuberculosis). *Am J Clin Pathol*, 1981. 76(4): p. 486-90.
7. Miller, L.W., et al., Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1974. 6(2): p. 166-9.
8. Galazka, A., Implications of the diphtheria epidemic in the Former Soviet Union for immunization programs. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 1: p. S244-8.
9. Galazka, A., The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 1: p. S2-9.
10. Dittmann, S., et al., Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 1: p. S10-22.
11. Gezondheidsraad, C.D., Bescherming tegen difterie. 1996. Nr 1996/14, Rijswijk, 17 oktober 1996.
12. Neal, S. and A. Efstratiou, DIPNET - establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe. *Euro Surveill*, 2007. 12(12): p. E9-E10.
13. Respiratory diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*--Terre Haute, Indiana, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1997. 46(15): p. 330-2.
14. Bovee, L., Waarschijnlijk geval van difterie? *Infectieziektebulletin*, 2004. 9: p. 334.
15. van Dam, A.P., et al., [A case of diphtheria in the Netherlands due to an infection with *Corynebacterium ulcerans*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003. 147(9): p. 403-6.
16. Swaan CM, W.S., Difterie van onbekende herkomst. *Infectieziektebulletin*, 2002. 13(3): p. 115, 116.
17. Melker de HE, H.v.d.S., Berbers GAM, Vermeer-de Bondt PE, Conyn-van Spaendonck MAE, Difterie en tetanus in Nederland. *Infectieziektebulletin*, 2001. 6: p. 182-186.
18. F. Abbink, P.J.O., S.L.N. Zwakhals, H.E. de Melker, A. Ambler-Huiskes,

Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2005.RIVM rapport 210021005/2006, 2006.

19. de Melker, H.E., et al., Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: a population-based study. *Emerg Infect Dis*, 1999. 5(5): p. 694-700.
20. Gezondheidsraad, C.D., Programmatische vaccinatie van volwassenen. 2001(Nr 2001/04).
21. Gezondheidsraad, C.D., De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. 2007. Nr. 2007/02.

Simmons et al, Diphtheria carriers in Manchester: simultaneous infection with toxigenic and non-toxigenic mitis strains. *Lancet*, 1980 Feb 9;1(8163): p. 304-305