

## Difterie

### Ziektebeeld

Difterie is een acute, bacteriële infectie van de bovenste luchtwegen. Difterie kan ook voorkomen ter hoogte van de huid en zelden op andere plaatsen. Het ziektebeeld vormt een breed spectrum van symptomen, de meerderheid van de infecties verloopt subklinisch. Aan het andere uiterste staat maligne difterie met een snel dodelijke afloop.

Meestal begint een klinische infectie acuut met enkele dagen malaise, keelklachten en pijn bij het slikken, matige temperatuurverhoging (38°C), misselijkheid en braken. Afhankelijk van de lokalisatie onderscheidt men neus-, keel-, larynx- en huiddifterie en andere vormen.

- Neusdifterie: begint meestal aan één kant met dun, later purulent, bloederig slijm uit de neus, membranen kunnen zichtbaar zijn na wegvegen van het slijm. Deze vorm is meestal mild en komt vaker voor bij zuigelingen.
- Keeldifterie: is de meest voorkomende klinische uiting van difterie en begint met een pijnlijke tonsillitis, vaak unilateraal met een grijs-wit vastzittend beslag (pseudomembraan), waardoor bij uitbreiding ademhalingsmoeilijkheden kunnen ontstaan.
- Larynxdifterie of kroep: door oedeem in deze regio en lokale lymfeklierzwellings ontstaat de zogenaamde ‘burgemeestersnek’ (bullneck, Caesarian neck) met ernstige inspiratoire stridor, heesheid en blaffende hoest. Ook ademhalingsmoeilijkheden treden op door uitbreiding van pseudomembranen in de keel. Patiënten zijn vaak ernstig ziek met cyanose, sufheid en delirium, mogelijk coma en overlijden.
- Huiddifterie: ontstaat na binnendringen van de bacil via beschadigde huid (vaak eczema of psoriasis). De typische letsels zijn ronde, diepe, uitgeponste ulcera, bedekt met een vuil membraan. Huiddifterie kan voorkomen bij volledig gevaccineerden en is frequenter in tropische streken en bij daklozen.
- Andere lokalisaties zijn zeldzaam: conjunctiva, oor, vulva, vagina, cervix, urethra, blaas, penis.

De difteriebacterie kan geïnfecteerd zijn met een bacteriofaag die het tox-gen draagt (tox<sup>+</sup>), waardoor een exotoxine wordt geproduceerd. Dit gaat via bloed- en lymfebanen naar alle weefsels en organen. De hartspier, zenuwen en niertubuli zijn het meest gevoelig. Niet-toxigene stammen kunnen wel lokale infectieverschijnselen veroorzaken, inclusief de pseudomembranen, maar geven zeer zelden afwijkingen op afstand (bv. myocarditis). De toxine bevordert adherentie en penetratie van de kiem en bevordert zo de kans op vermenigvuldiging.

Verwikkelingen:

- door membranen en oedeem: luchtwegobstructie door lokale uitbreiding in trachea en bronchi. Door loslatende membranen worden kleinere luchtwegen afgesloten en kan pneumonie ontstaan. Respiratoire insufficiëntie door luchtwegobstructie treedt vooral op bij kinderen.

- door werking van de toxine:
  - myocarditis: bij 10-20% van de geïnfecteerden treden cardiale symptomen (atrium- of ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie, compleet blok) op, met kans op overlijden. Bij overleven is er kans op myocardfibrose.
  - neuritis (15-20%): met demyelinisatie van hersen- en perifere zenuwen en uitvalverschijnselen, o.a. verlamming van het week verhemelte en de achterste farynxwand (nn IX en X) met gevoelloosheid en slikstoornissen, verlamming van oogspieren (nn III en IV) met accommodatiestoornissen. Spierzwakte in de extremiteiten kan enkele maanden aanhouden. Neuritis herstelt meestal zonder restverschijnselen.

De totale mortaliteit bedraagt ongeveer 5-10%, meestal vroeg in het ziekteproces, maar overlijden is ook nog mogelijk na enkele weken door plotse cardiale verwickelingen. De kans op overlijden is het grootst bij larynxdifterie. Volledig gevaccineerde personen kennen een zeer lage mortaliteit. Jonge kinderen en ouderen lopen het hoogste risico op overlijden.

Differentiaal diagnose: virale infecties, streptokokkenfaryngitis, angina van Plaut-Vincent, mononucleosis infectiosa, candidiasis (bij immuungecompromitteerden), impetigo (huiddifterie), syndroom van Guillain-Barré (neuritis).

### **Incubatieperiode**

2-5 dagen, soms langer.

### **Ziekteverwekker**

*Corynebacterium diphtheriae* is de belangrijkste verwekker van difterie.  
*Corynebacterium ulcerans* kan ook tox<sup>+</sup> zijn en difterie veroorzaken.

Opmerking: *Corynebacterium pseudodiphtheriae* is een 'difteroïde' commensaal van de nasofarynx en de huid, maar is nooit toxigeen.

### **Voorkomen**

Wereldwijd, in principe een kinderziekte. Difterie is een importziekte in landen met een hoge vaccinatiegraad. In België werd sinds het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw slechts 1 geval gemeld.

In een gematigd klimaat situeert de hoogste incidentie zich in de periode herfst tot lente. In een warm klimaat treden frequenter epidemieën van huiddifterie op in de zomer.

### **Reservoir**

De mens is het enige reservoir. Asymptomatische dragers vormen het belangrijkste reservoir.

## **Transmissie**

Difterie is niet zo heel besmettelijk. Nauw en langdurig contact is nodig.

De overdracht gebeurt vooral via direct contact met de neus-/keelholte (zoenen) en/of wondexsudaat.

Ook druppelinfectie is mogelijk (bv. door hoesten of niezen).

Besmetting via voorwerpen, besmette oppervlakken of rauwe melkproducten werd beschreven.

Overdracht gebeurt gemakkelijker vanuit een huidletsel naar de keel dan omgekeerd en difterie wordt gemakkelijker overgedragen door een zieke dan door een asymptomatische drager.

Het is niet bekend of de toxine kan overgedragen worden via de placenta. Of besmetting kan plaatsvinden via moedermelk is niet duidelijk. De kans op besmetting via rechtstreeks contact is alleszins veel groter.

## **Besmettelijke periode**

Wisselend van persoon tot persoon, en zolang de bacterie gekweekt kan worden uit de laesies van de patiënt. Zonder behandeling beslaat dit 2 tot 6 weken.

Met correcte antibiotische behandeling stopt uitscheiding binnen enkele dagen.

Chronisch dragerschap (>6m tot levenslang) komt voor, voornamelijk in nasofarynx.

De bacterie kan dagenlang overleven in de omgeving buiten de mens (leidt vooral tot huiddifterie).

## **Immunititeit**

Immunititeit is afhankelijk van de aanwezigheid van antitoxine = antistoffen (vooral IgG) tegen de toxine (antitoxische immunititeit).

Immunititeit treedt op na het doormaken van een infectie (ook asymptomatisch) en na vaccinatie. Het doormaken van een infectie kan leiden tot langdurige bescherming, maar dit is niet altijd het geval (niet altijd vorming antitoxine). Immunititeit na vaccinatie is niet levenslang.

Bij een immune moeder is de pasgeborene beschermd gedurende enkele maanden na de geboorte door transplacentaire overdracht van immunoglobulines, in mindere mate via moedermelk (secretair IgA).

Antitoxische immunititeit beschermt tegen systemische verschijnselen, maar niet tegen lokale kolonisatie en infectie (volledig gevaccineerden kunnen asymptomatisch drager zijn of milde keelpijn hebben). Bij massale vaccinatie blijkt circulatie van toxineproducerende bacteriën in de gevaccineerde groep wel af te nemen.

## **Diagnose**

Diagnose gebeurt in principe klinisch en via laboratoriumdiagnose ter bevestiging van het klinisch beeld of voor epidemiologische doeleinden.

## **Behandeling**

Behandeling vereist in principe ziekenhuisopname, behalve voor huiddifterie die eventueel ambulantly behandeld kan worden.

De behandeling bestaat in de eerste plaats uit de toediening van antitoxine (difterie-antiserum). Bij huiddifterie is de toediening van antitoxine enkel aangewezen indien er klinische tekenen zijn die verband houden met de aanwezigheid van toxine.

Naast de serumtherapie worden antibiotica toegediend.

De vaccinatie van niet-gevaccineerde patiënten moet uitgevoerd worden na volledig herstel.

Bij contacten van patiënten is de toediening van antitoxine niet nodig.

## **Preventie**

Vaccinatie volgens de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad.

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

Een vermoeden van difterie betekent alarm! Dringend overleg met de dienst Infectieziektebestrijding van de afdeling Toezicht Volksgezondheid is noodzakelijk.

### **Gevalsdefinitie:**

Vermoedelijk: patiënt met een klinisch verdacht beeld in contact met een geconfirmeerd geval of blootgesteld aan dezelfde bron als een geconfirmeerd geval.

Geconfirmeerd: klinisch compatibel geval met laboratoriumconfirmatie.

### *Laboratoriumcriteria:*

Laboratoriumconfirmatie: isolatie van *C. diphtheriae* toxigene stam uit een klinisch staal of histopathologische diagnose van difterie.

### **Melding:**

Elk geval van difterie moet zo snel mogelijk gemeld worden aan de dienst Infectieziektebestrijding van de afdeling Toezicht Volksgezondheid.

### **Gevalsopsporing:**

Bronopsporing is noodzakelijk.

Contactonderzoek is aangewezen, met een onderscheid tussen contacten van de 1<sup>e</sup> ring (intensief contact), de 2<sup>e</sup> ring (regelmatig contact) of overig incidenteel contact.

Bronopsporing en contactonderzoek worden gecoördineerd door de dienst Infectieziektebestrijding. Het CLB kan een rol spelen bij de identificatie van en staalname bij contacten op schoolniveau.

### Maatregelen te nemen door de CLB-arts bij elk geval:

- Wering van school:
  - Wering van de patiënt is aangewezen tot 2 negatieve kweken met een tussentijd van minstens 24u, waarbij de eerste kweek minstens 24u na het staken van de behandeling werd afgenomen.
  - Wering van contacten van 1<sup>e</sup> ring (broers/zussen en andere nauwe contacten) tot negatieve kweek is bevestigd.
- Contact opnemen met de behandelende arts voor bijkomende informatie en overleg. Bespreken wie de melding op zich heeft genomen of zal nemen.
- Nagaan van de vaccinatiestatus voor contacten van de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> ring: de vaccinatiestatus op peil brengen volgens de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad. Een herhalingsinenting is nodig bij volledig gevaccineerden indien de laatste dosis > 5 j geleden is. [Zie voorbeeldbrieven](#). Kinderen en jongeren die in het verleden om een bepaalde reden geen gebruik gemaakt hebben van het (volledige) gratis aanbod tot vaccinatie, hebben recht op gratis inhaalvaccinatie. Voor vaccinatie tegen difterie, geldt dit voor alle leerlingen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn. Tijdens een outbreak van difterie kan het echter zijn dat vervroegde vaccinatie, d.w.z. toediening van een herhalingsinenting na 5 jaar i.p.v. na 10 jaar, noodzakelijk is. Voor de praktische regeling hiervan moet overleg gepleegd worden met de dienst Infectieziektebestrijding.
- Informeren van ouders, medeleerlingen en personeel over het ziektebeeld en adviseren een arts te raadplegen bij symptomen. [Zie voorbeeldbrieven](#). In bepaalde gevallen geniet persoonlijk contact de voorkeur (zeker bij contacten van de 1<sup>e</sup> ring).
- Informeren van huisartsen met advies tot chemoprofylaxe in overleg met de dienst Infectieziektebestrijding. [Zie voorbeeldbrief](#). Persoonlijk contact geniet echter de voorkeur.
- Informeren van de externe dienst voor preventie en bescherming op het werk van de school.

### Chemoprofylaxe:

Altijd bij contacten van de 1<sup>e</sup> ring van een bewezen geval van difterie, ongeacht de vaccinatiestatus:

1e keuze: erythromycine p.o., gedurende 7-10 dagen

2e keuze: benzylpenicilline benzathine i.m., eenmalig

[Zie voorbeeldbrief](#). Persoonlijk gesprek geniet echter de voorkeur.

### Bijkomende hygiënemaatregelen:

Een goede [handhygiëne](#) is steeds belangrijk. Extra aandacht moet gaan naar [hoest-, snuit- en nieshygiëne](#). [Desinfectie](#) van oppervlakken, voorwerpen en speelgoed waarmee de patiënt in contact is geweest, is nodig.