

////////////////////////////////////

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN - DIFTERIE

*Basistekst: LCI 07.2010, herzien 11.2013
Vlaamse versie: 09.2019*

////////////////////////////////////

Versiebeheer

December 2018: invoegen tabel maatregelen voor index en contacten bij melding respiratoire of cutane difterie.

Juni 2019: invoegen tijdslijn ziekteverloop

September 2019: integratie van advies van de Hoge Gezondheidsraad "Behandeling van infecties met *Corynebacterium ulcerans* en *diphtheriae*" (mei 2019)

- > Keuze antibiotica voor behandeling: macroliden
- > Keuze antibiotica voor postexpositie bij contacten: toevoegen azithromycine

November 2019: aanpassen van de tabel met maatregelen bij een geval o.b.v. het advies van de Hoge Gezondheidsraad "Behandeling van infecties met *C. ulcerans* en *diphtheriae*" (mei 2019).
Schrappen van de opdeling van de risico contacten in ring 1 en 2.

Inhoudstafel

Versiebeheer	1	
1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	4
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	4
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	7
2.6	Immunitet	7
3	Diagnostiek	7
3.1	Microbiologische diagnostiek	7
3.2	Overige diagnostiek	9
4	Besmetting	9
4.1	Reservoir	9
4.2	Besmettingsweg	9
4.3	Besmettelijke periode	10
4.4	Besmettelijkheid	10
4.5	Tijdslijn ziekteverloop	11
5	Desinfectie	11
6	Verspreiding	11
6.1	Risicogroepen	11
6.2	Verspreiding in de wereld	11
6.3	Voorkomen in België	12
7	Behandeling	13
8	Primaire preventie	14
8.1	Immunisatie	14
8.2	Algemene preventieve maatregelen	15
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	15
9.1	Bronopsporing	15
9.2	Contactonderzoek	16
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	16
9.4	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	20
10	Overige activiteiten	20
10.1	Meldingsplicht	20
10.2	Inschakelen van andere instanties	21
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	21
10.4	beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	21
10.5	Literatuur	21



1 Algemeen

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. In 1883 toonde Klebs de verwekker aan in een microscopisch preparaat van het difteriemembraan; het jaar nadien isoleerde Loeffler de bacterie met behulp van zelf samengestelde media. Roux en Iresine ontdekten het 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 het toxine aan formaldehyde en hitte het toxine non-toxisch 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.

2 Ziekte

2.1 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 (korunh: knots). Geïnfecteerd door een bacteriofaag kan de bacterie een krachtige exotoxine produceren (aangeduid als tox+). Ook *Corynebacterium ulcerans* en *Corynebacterium pseudotuberculosis* kunnen het 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, dat hetzelfde ziektebeeld als *C. diphtheriae* veroorzaakt en heeft als bekendste reservoir runderen en paarden, maar ook huisdieren zoals katten en honden (1, 2). Daarnaast is ook *C. pseudotuberculosis* in zeldzame gevallen verwekker van lokale zoönotische infecties bij de mens, zoals granulomateuze lymfadenitis. Het reservoir betreft hier geiten en schapen. Naast de klassieke verwekker van importgevallen, *C. diphtheriae*, wordt tegenwoordig ook *C. ulcerans* met enige regelmaat als verwekker van difterie geïsoleerd.



Samenvattende tabel ziekteverwekkers difterie:

Verwekker	Exotoxineproductie mogelijk?	Ziektebeeld	Reservoir	Besmettingsweg
<i>C. diphtheriae</i> - gravis - mitis - minimus - intermedius	+	nasofarynx, huidlaesies, respiratoir	mens (*)	mens op mens, nauw contact en/of langdurig contact.
<i>C. ulcerans</i>	+	idem als <i>C. diphtheriae</i> : nasofarynx, huidlaesies, respiratoir	zoönotisch (runderen/ paarden, honden/katten)	contact met runderen, paarden, honden, katten ongepasteuriseerde melk, nauwelijks mens op mens.
<i>C. pseudo-tuberculosis</i>	+	huidinfectie, granulomateuze lymfadenitis	zoönotisch (geiten/ schapen)	contact met geiten/schapen, overdracht is echter zeldzaam, mogelijk via rauwe melk.
<i>C. pseudo-diphtheriticum</i>	-	difteroïde commensaal		

(*) Nota: een zeldzaam geval van niet-toxigene *C. diphtheriae* (tox -) werd geïsoleerd bij katten in België (1).

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

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 1 tot 7 dagen (meestal 2-5 dagen).

2.4 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. In landen met een hoge vaccinatiegraad, ziet men voornamelijk milde infecties bij personen met een partiële vaccinatie of volledige vaccinatie met ‘waning immunity’.



Afhankelijk van de lokalisatie van de infectie onderscheidt men respiratoire difterie, cutane difterie of andere vormen.

Respiratoire difterie

> 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 het toxine.

> Keeldifterie

Deze meest voorkomende uiting van de ziekte begint vaak abrupt met forse keelpijn, algemene malaise en een lichte temperatuurverhoging (38°C). Bij inspectie van 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 ulcera (van een halve tot meerdere centimeters doorsnede), bedekt met een grijs-geel tot grijsbruin membraan. In het merendeel van de gevallen waarbij *C. diphtheriae* uit huidlaesies gekweekt wordt, betreft het niet-specifieke afwijkingen zoals eczeem en psoriasis. De laesies zijn vaak ook geïnfecteerd met andere pathogenen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* (4). De laesies komen vaak voor op de blootgestelde ledematen, vnl. onderbenen (2, 5). 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 gevaccineerde personen. Ook huiddifterie is besmettelijk. Cutane difterie kan bij transmissie naar andere personen zowel huidinfectie als respiratoire infectie tot gevolg hebben (4).

Andere (zeldzame) lokalisaties

Conjunctiva, oor (acute of chronische otitis media), genitalia, necrotiserende granulomateuze lymphadenitis (zeldzaamste vorm gerelateerd aan *C. pseudotuberculosis*) (6), andere vormen zoals endocarditis, osteoarthritis, bacteriëmie, ... gerelateerd aan *tox*- stammen voornamelijk van *C. diphtheriae* (7).

Complicaties

Bij difterie kan men twee vormen van complicaties onderscheiden: lokale complicaties door weefselnecrose met membraanvorming en oedeem en systemische complicaties als gevolg van het toxine (hoe ernstiger de primaire infectie, des te groter de kans op complicaties door het 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 tweede week van de ziekte, vaak als de orofaryngeale verschijnselen reeds afnemen. Daarnaast kan een zogenaamde 'vroeg 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, trombocytopenie (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 gevaccineerde personen is extreem zeldzaam.

Differentiaaldiagnose

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

- > Streptokokken faryngitis: heftigere lokale ontsteking, met heftigere roodheid, hogere koorts en meer slikklachten.
- > Plaut-Vincent: hierbij is het tandvlees aangedaan, en zijn er reeds in het 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. Het feit dat de laesies ook vaak kunnen voorkomen in co-infectie met andere belangrijke pathogenen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* (4), bemoeilijkt de microbiologische diagnostiek van cutane difterie (5).



2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

De mortaliteit is het hoogst bij zeer jonge kinderen en hoogbejaarden. Bij personen met een immunosuppressie is de kans groter op complicaties: sepsis, endocarditis en artritis.

2.6 IMMUNITEIT

De belangrijkste afweer bestaat uit aanwezigheid van antistoffen (hoofdzakelijk IgG) in het bloed tegen het toxine (antitoxine). De verschillende corynebacteriën produceren een bijna identiek toxine (8, 9), 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 infectie, waarbij 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 het toxine de adherentie aan en penetratie van de bacterie en wordt dit door aanwezigheid van antitoxine geremd. Vaccinatie met toxoïd geeft een effectieve bescherming tegen de effecten van het exotoxine geproduceerd door *C. diphtheriae*, en vermoedelijk tegen deze geproduceerd door *C. ulcerans* (10). In afwezigheid van natuurlijke blootstelling aan difterie of in afwezigheid van boosterdosissen met difterie toxoïd, neemt de immuniteit bij volwassenen af in de tijd en worden ze gevoelig voor infectie (11), wat het belang van booster vaccinaties benadrukt.

3 Diagnostiek

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Verdenking is gebaseerd op het klinisch beeld, de laboratoriumdiagnose dient ter bevestiging en voor epidemiologische doeleinden. Laboratorium confirmatie gebeurt door kweek van de bacterie (12). Bij elke verdenking van difterie, moet zo snel mogelijk een staalafname gebeuren en worden verzonden voor confirmatie (kweek) naar een laboratorium voor microbiologie, bij voorkeur vóór het opstarten van antibiotica. Indien reeds behandeling met antibiotica werd gestart, moet toch nog een staal voor kweek worden verstuurd (12). De kans dat de bacterie nog kan gekweekt worden is dan wel vrij laag. Bovendien moeten alle *Corynebacteriae diphtheriae* geïsoleerd door laboratoria voor microbiologie, naar het Nationaal Referentiecentrum worden gestuurd voor onderzoek naar het *tox* gen alsook voor confirmatie en verdere typering (5).

Opgelet: de aanwezigheid van andere bacteriële kolonies (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*...) sluit de aanwezigheid van *C. diphtheriae* en *C. ulcerans* niet uit (2, 5).

Kweek

Materiaal voor onderzoek wordt afgenomen met een steriele flexibele wattenstok. In geval van respiratoire difterie, gebruikt men de wisser(s) voor afname ter hoogte van neus en keel en van membranen indien aanwezig (12). Materiaal van de keel afnemen door de wattenstok stevig, bij voorkeur onder elk (pseudo)membraan en alle witte plekjes en ontstoken gebieden, in de keel te wrijven. Materiaal via de neus van de achterste nasofarynxwand afnemen.



Bij een verdacht geval is het beter verschillende wissers af te nemen om de kansen op isolatie van de kiem te verhogen en om de laboratoriumdiagnose te versnellen (12). Indien mogelijk wordt het staal best afgenomen onder het membraan, waar de bacteriën zich concentreren (12).

In geval van cutane difterie: huidlaesies eerst ontdoen van schilfers en korsten en reinigen met fysiologisch water alvorens de wattenstok stevig in de laesie te drukken. Het afgenomen materiaal moet zo snel mogelijk getransporteerd worden, bij kamertemperatuur, en moet in minder dan 24 uur het laboratorium bereiken. Specificaties voor transportmedium: wisser in een gelmedium (Amies) of E-swab (12). Stalen worden geënt bij aankomst op het laboratorium. Gelieve voorafgaandelijk te verwittigen indien het staal na de kantooruren wordt gebracht (om de nodige voorzieningen te kunnen treffen met de nachtploeg) (12).

In het kader van een contactonderzoek rond een indexpatiënt, worden wissers van keel en nasofarynx genomen om dragers op te sporen (12). De kweken voor contactonderzoek worden door het NRC gratis uitgevoerd.

Gezien het zeldzame voorkomen van difteriegevallen in België, is het raadzaam bij twijfel en vóór inzending, contact op te nemen met de arts-microbioloog van het Nationaal referentiecentrum.

Identificatie, toxinebepaling en typering van *Corynebacterium diphtheriae* en van andere toxigene *Corynebacteria* (*C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*):

Identificatie door middel van MALDI-TOF massa spectrometrie. Biochemische testen zijn noodzakelijk voor de bepaling van het biotype van *C. diphtheriae*. PCR voor het *tox* gen kan onmiddellijk gebeuren op een zuivere kweek van verdachte *Corynebacteriae*. Bij een positief resultaat zal de productie van het toxine later nog bepaald worden (sommige stammen bezitten een gemuteerd gen met een stop codon dat de eiwitsynthese blokkeert) (12).

Typering van *C. diphtheriae* isolaten door middel van multilocus sequence typing (MLST).

Antibiogram door middel van disc diffusie en Etest. (12)

Richtlijnen voor staalafname en vervoer van isolaten (12):

Staalafname: zuivere kweek

Bewaarcondities: transporteer het monster zo snel mogelijk naar het referentielaboratorium

Transport condities: kamertemperatuur, <24 uur

Specificaties voor transport medium: zuivere kweek

Indien een stam wordt verstuurd naar het NRC, dan zal de PCR test gekend zijn op dezelfde dag. Een positieve PCR, betekent dat het toxine gen aanwezig is. De stam zal dan naar Engeland worden verstuurd voor de Elek test (productie van het toxine eiwit).

Indien het staal wordt verstuurd naar het NRC, dan zal eerst een kweek worden ingezet en zal het één tot drie dagen duren vooraleer de PCR resultaten bekend zijn.

Antistoffen

Antistoffen tegen het toxine kunnen bepaald worden in serum. Deze test is alleen geschikt voor het vaststellen van de immuunstatus of voor het vaststellen van een in het verleden doorgemaakte infectie. De test is niet zinvol om de diagnose difterie in het acute stadium te stellen. Voor de bepaling van de immuunstatus wordt de Diphtherie IgG ELISA (Virotech/Sekisui; EC129.00) test gebruikt, hiervoor is 0,5 ml bloed, afgenomen in een stolbuis, nodig. Deze test is gevalideerd door de producent en geeft resultaten in IU/ml (op basis van de Internationale WHO standaard (Diphtheria Antitoxin Human Serum (00/496) van het Institute for Biological Standards and Control, WHO International Laboratory for Biological Standards in Great Britain). Naar WHO-criteria worden IgG toxine-



antistofconcentraties onder 0.01 IU/ml beschouwd als niet beschermend [1]; antistofconcentraties vanaf 0.01 IU/ml (tot 0.1 IU/ml) geven enige bescherming; concentraties vanaf 0.1 IU/ml worden als volledig beschermend beschouwd.

Het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor toxigene *Corynebacteria diphtheriae* in België is:

Universitair Ziekenhuis Brussel

Laarbeeklaan 101

1090 Brussel

Tel : 02 477 50 00

Fax: 02/477.50.15

Verantwoordelijke : Prof. Dr. Pierard Denis

Email contact : labomicro@uzbrussel.be

Website: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labocorynebacterium_diphtheriae/default.aspx

3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Niet van toepassing.

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Het reservoir van *C. diphtheriae* is de mens. In België werd een zeldzaam geval gerapporteerd van niet-toxigene *C. diphtheriae* (tox -) geïsoleerd bij katten, waardoor men vermoedt dat de mens eventueel niet als exclusief reservoir bestaat (1). 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 en België, is dit vermoedelijk vrijwel 0%.

C. ulcerans is een zoönotische ziekteverwekker, met als bekendste reservoir runderen en paarden (1, 2). 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 in het verleden vaak onbekend bleef. Recent onderzoek in Engeland en Frankrijk heeft aangetoond dat ook honden en katten drager kunnen zijn van *C. ulcerans*, wat sommige humane besmettingen met *C. ulcerans* kan verklaren [3-5], maar mogelijk bestaan ook nog andere reservoirs. *C. pseudotuberculosis* is eveneens een zoönotische ziekteverwekker, die vooral bij geiten en schapen voorkomt. Overdracht naar mensen tijdens contact met geïnfecteerde dieren is zeldzaam.

4.2 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 wond exsudaat. Aerogene transmissie gaat via druppeltjes uit de neus-, keelholte, zoals bij hoesten, niezen en zingen. Besmetting via voorwerpen komt soms voor (ingedroogde druppeltjes of wond exsudaat bereiken de keel via hand-mondcontact).

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 het toxine de placenta passeert.

C. ulcerans infecteert de koeienruier 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. Recent werden echter twee incidenten beschreven in Groot-Brittannië waarbij toxigene *C. ulcerans* gevonden werd in asymptomatische contacten van gevallen, waarbij het vermoeden van besmetting van mens op mens wordt aangehaald (2, 14).

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].

4.3 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 par 9.2). 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.

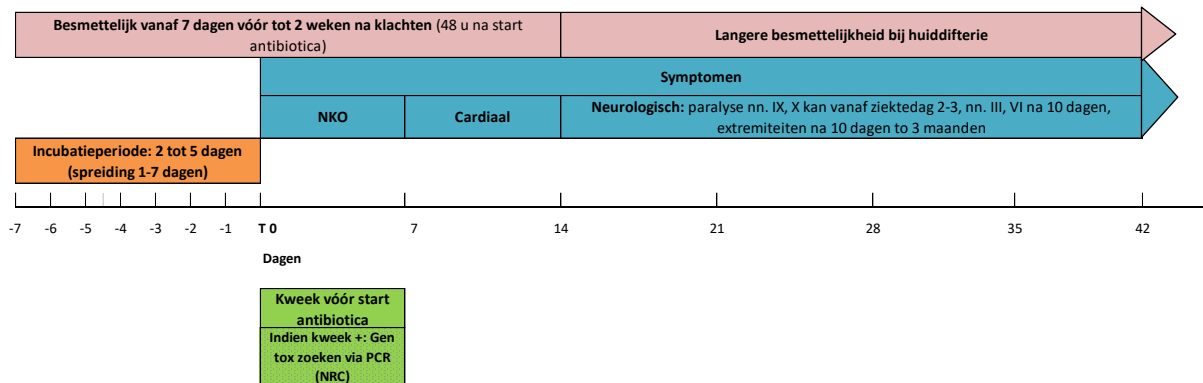
In een onderzoek bij dragers van *C. diphtheriae* waren controlekweken 48 uur na aanvang van de behandeling met erytromycine negatief, en men kan ervan uit gaan dat de besmettelijkheid dan ook voorbij is. [7] Dezelfde periode wordt gehanteerd bij *C. ulcerans* en bij behandeling met penicilline.

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



4.5 TIJDSLIJN ZIEKTEVERLOOP



5 Desinfectie

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Risicogroepen zijn:

- > niet of onvolledig gevaccineerde personen (bijvoorbeeld personen geboren vóór 1959);
- > reizigers, vluchtelingen en asielzoekers vanuit en naar gebieden waar difterie endemisch voorkomt;
- > gebruik van rauwe melkproducten of nauw contact met vee en in sommige omstandigheden nauw contact met huisdieren, zoals honden en katten (2, 15);
- > slechte hygiënische levensomstandigheden (5);
- > mensen die beroepsmatig met gevallen in contact komen.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Difterie komt over de hele wereld voor als kinderziekte. In landen waar het vaccinatieprogramma (Expanded Programme on Immunisation, WHO) goed wordt aangehouden, is difterie hoofdzakelijk een importziekte die niet tot verdere verspreiding leidt. [7] 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. (11)

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 hele gebied 50.425 ziektegevallen, veelal volwassenen, met een gemiddelde



incidentie van 17/100.000 [9]. 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. 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 Wit-Rusland, 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 DIPNET¹, het Europese Diphtheria Surveillance Network) [10] en in 2008 nog 28 gevallen van difterie. Difterie is sterk gedaald in Europa en wordt volgens het Europese centrum voor controle en preventie van ziekten (ECDC) actueel beschouwd als "onder controle" in de landen van de Europese Unie (EU) / Europese Economische Ruimte (EER) (16). Echter, volgens gegevens van ECDC, is het aantal gerapporteerde gevallen van difterie in de landen van de EU / EER gestegen van 10 in 2009 tot 40 in 2014. Van de 142 gerapporteerde gevallen voor deze periode (2009-2014), waren er 79 gerelateerd aan *C. diphtheriae* en 59 aan *C. ulcerans* (10). In 2014 werd het grootste aantal gevallen gerapporteerd door Letland (13 gevallen), Duitsland (9 gevallen) en Frankrijk (6 gevallen) (10). In het jaar 2012 werden op een totaal van 27 gevallen, 17 inheemse en 8 geïmporteerde gevallen gerapporteerd en twee waarvan de oorsprong onbekend was (16). Terwijl Spanje geen gevallen van difterie meer gekend had sinds 1986, werd eind mei 2015 bij een ongevaccineerde jongen van 6 jaar oud een infectie met toxigene *C. diphtheriae* aangetoond (8). Sinds het begin van 2015 werden door Denemarken, Zweden en Duitsland 9 gevallen van cutane difterie gerapporteerd, waarvan 7 toxigeen (tox+), bij vluchtelingen/asielzoekers komende uit Eritrea (sommigen met een transit door Libië), Ethiopië, Syrië of Libië. Daarenboven is de ziekte nog steeds prevalent in Wit-Rusland, Rusland en Oekraïne (16).

In 2013 werden wereldwijd bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) 4.680 gevallen van difterie gemeld, waarvan meer dan 85% uit Zuidoost-Azië, met als twee belangrijkste landen, India (3.133 gevallen) en Indonesië (775 gevallen) (17). Incidenteel worden kleinere epidemieën gemeld uit verschillende delen van de wereld.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Vanaf 1959 werd in België gestart met de algemene vaccinatie van kinderen van 6 maanden tot 15 jaar. Vaccinatie van volwassenen werd toen ontraden wegens de ernstige nevenverschijnselen. Men kan dus stellen dat de meerderheid van de personen die in 1959 ouder waren dan 15 jaar, meer bepaald de huidige 70-plussers, niet werd gevaccineerd tegen difterie. Na invoering van veralgemeende vaccinatie daalde de incidentie van difterie snel. De laatste grote epidemie van *C. diphtheriae* in België gaat terug tot 1943 met 16.157 gevallen en 982 doden. Van 7.412 gevallen, waarvan 370 doden, tussen 1950 en 1959, daalde het aantal tot minder dan 15 gevallen tussen 1980 en 2012. In de jaren '90 werden drie gevallen van difterie vermeld maar deze werden nooit officieel gerapporteerd. In 1993 stierf een Belgische vrouw van 61 jaar in Moskou ten gevolge van een keelinfectie met *C. diphtheriae* (17). In 1993 en 1994 werd op basis van een bestaande serotheek van de Vlaamse bevolking de immunestatus tegen difterie bepaald op 1679 serumstalen (via een gerandomiseerde gestratificeerde steekproef). De studiegroep bestond uit 892 mannen (53%) en 781 vrouwen (47%). De gemiddelde leeftijd van de totale studiegroep was 43 jaar. Uit de resultaten blijkt dat 38% van de steekproef nog beschermd is tegen difterie (titer > 0.1 I.U./ml, volgens WHO-normen); bij 36% van de onderzochte groep was de difterie-antitoxinetiter ontoereikend (titer < 0.01 I.U./ml) en

¹ DIPNET werd later vervangen door EDSN (European Diphtheria Surveillance Network) en kan online geraadpleegd worden via: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/EDSN/Pages/index.aspx>



bij 26% was de bescherming onzeker (titer > 0.01 en < 0.1 I.U./ml). Na standaardisatie naar de leeftijdsstructuur van de Vlaamse bevolking worden de resultaten respectievelijk 43, 32 en 25%. [12]. Tussen 2000 en 2011, werd door het Nationaal Referentiecentrum voor difterie in België geen enkele toxigene (*tox+*) stam van *C. diphtheriae* geconfirmeerd; jaarlijks werden slechts enkele niet-toxigene (*tox-*) stammen gerapporteerd (19). In 2012 werd via het systeem van wettelijk te melden infectieziekten in Vlaanderen 1 geval van difterie geregistreerd. Het betrof een importcasus van cutane difterie (*C. diphtheriae tox -*) bij een jong meisje dat geen booster dosis had ontvangen met een verblijf in Thailand. In 2012 werd een geval van cutane difterie met *C. ulcerans tox + gerapporteerd* in Wallonië bij een vrouw van 72 jaar met vermoeden van zoönotische oorsprong (huisdieren) (1). In 2013 werd een geval van respiratoire difterie zonder membraanvorming met *C. ulcerans tox + gerapporteerd* in Wallonië, bij een vrouw van 61 jaar met een chronisch obstructieve bronchopneumopathie en waarvan de oorsprong vermoedelijk bij een huisdier lag (12,13). In 2015 werd bij toeval een niet-toxigene difterie geconstateerd bij een Eritrese jongeman. In 2016 overleed een kleuter aan de cardiale complicaties van difterie (26). Het betrof een toxigene stam. Het kind was geboren in België met Russische achtergrond en was ongevaccineerd. In hetzelfde jaar werd nog een volwassene gediagnosticeerd met *C. ulcerans* welke ook toxine positief bleek.

7 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.

Immunoglobulines (=DAT, antitoxine)

Na afname van kweken en serum bij ernstige verdenking op respiratoire difterie dient de behandelaar, advies in te winnen bij een infectioloog en zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen 48 uur) te starten met toediening van DAT (antitoxine).

Bij cutane difterie is de absorptie van toxine onwaarschijnlijk. Algemene tekens van toxiciteit zijn zeldzamer na een huidletsel dan na een NKO-aandoening. De gebruikte equine immunoglobulines kunnen bovendien ernstige anafylactische verschijnselen veroorzaken (tot 20 % van de gevallen). In die context wordt DAT (antitoxine) alleen aan patiënten met cutane vormen toegediend indien deze personen een toxisch beeld vertonen en 'toxine +' *C. ulcerans* of *C. diphtheriae* werd geïsoleerd (3).

Omwille van het risico op anafylactische verschijnselen, raden de Canadese autoriteiten aan om, op klinische indicatie, de gevoeligheid van de patiënt voor het serum te testen door 0,1 ml immunoglobulines in te spuiten (verdunding 1:10) en gedurende 30 minuten door observatie te controleren of zich lokale of systemische reacties voordoen (27).

DAT is beschikbaar bij het antigifcentrum. Hiervoor neemt men contact op met de arts infectieziektebestrijding. De dosering is afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de difterie, evenals de duur van de ziekte.

Procedure voor bestelling van difterie antitoxine bij het antigifcentrum (Risk Management Group 11/1/2018):

1. Behandelend arts contacteert arts infectieziektebestrijding (Zorg en Gezondheid) voor overleg over al dan niet toedienen van antitoxine.
2. Arts infectieziektebestrijding informeert Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (FOD VVVL), cmve@health.fgov.be.



3. Indien akkoord, contacteert arts infectieziektebestrijding antigifcentrum en overlegt voor transport.
4. Antigifcentrum past stock gegevens aan en informeert FOD VVVL.

Antibiotica

Bij ernstige verdenking van respiratoire difterie wordt gestart met antibiotische therapie (na staalnames). Nog niet gepubliceerde gegevens van het Belgisch NRC duiden op een hoog ongevoeligheids-percentage (I/R) voor penicilline (geen Belgische gegevens beschikbaar voor amoxicilline, maar in Frankrijk zijn de meeste Pen I/R-stammen amoxicilline S), terwijl slechts weinig stammen resistent zijn voor macroliden (4 tot 7%). In eerste instantie beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) bijgevolg macroliden aan (3).

Uit praktisch oogpunt en om gastro-intestinale problemen door het gebruik van erythromycine (diarree enz.) te vermijden, beveelt de HGR (3) het volgend schema aan:

- > Clarithromycine 2 x 500 mg/d per os of intraveneus, afhankelijk van de klinische toestand, en dit gedurende 14 dagen.
- > Voor kinderen: 15 mg/kg/dag in twee giften, dus 2 x 7,5 mg/kg/dag.
- > In de meest ernstige gevallen kan tijdelijk bitherapie (met amoxicilline 3 x 1 g; kinderen: 100 mg/kg/dag) worden aanbevolen in afwachting van een antibiogram.

De behandeling moet worden aangepast volgens het antibiogram (5). Eventueel zijn klinisch andere maatregelen geïndiceerd, zoals toediening van corticosteroiden, digitalis, tracheotomie etc.

Ontslag uit het ziekenhuis vindt plaats na minimaal 2 negatieve controlekweken. De eerste kweek wordt afgenomen 48 uur na het beëindigen van de antibiotische therapie; met een interval van minstens 24 uur volgt de tweede kweek. 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]. Niet-geïmmuniseerde patiënten moeten na volledig herstel actief geïmmuniseerd worden met toxoïd.

Huiddifterie kan, na afname van serum en kweken uit de wond en nasofarynx, thuis met antibiotica worden behandeld in contactisolatie. Nasofarynxkweek is geïndiceerd om dragerschap in de keel uit te sluiten. Het is niet noodzakelijk om met antitoxine te behandelen, tenzij de patiënt andere klinische verschijnselen, veroorzaakt door het toxine, vertoont.

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

De belangrijkste pijler van preventie is bescherming tegen de gevolgen van het toxine door actieve immunisatie via het basisvaccinatieprogramma. Immunisatie gebeurt met toxoïd. Sedert 1959 wordt in België veralgemeend gevaccineerd tegen tetanus en difterie. Het basisvaccinatieschema bevat een vaccin op de leeftijd van 2 maand, 3 maand, 4 maand en 15 maand. Er wordt een herhaling voorzien in het eerste leerjaar en in het derde secundair. Voor volwassenen wordt aanbevolen om om de 10 jaar een herhalingsinenting toe te dienen. Bij personen > 40 jaar in België in 2006 had slechts 20-45% een antistoffentiter voor difterie > 0,1 IU/ml (seroprotectiedrempel) [12]. Bij kinderen van 7 en 8 jaar was de vaccinatiegraad voor difterie 84,2% voor het basisschema, en 88,3% kreeg een booster op 6-



jarige leeftijd. [14] Volgens een vaccinatiegraadstudie in Vlaanderen in 2012 bedraagt de vaccinatiegraad voor de vierde dosis van het vaccin tegen difterie 93.0% (95% betrouwbaarheidsinterval 91.1-94.5) bij kinderen tussen 18 en 24 maanden en voor de eerste booster dosis op 6 jarige leeftijd 90.8% (95% betrouwbaarheidsinterval 89.0-92.5) gemeten bij adolescenten (20). Aangezien het toxine van *C. ulcerans* bijna identiek is aan het toxine van *C. diphtheriae*, wordt ervan uitgegaan dat vaccinatie tegen difterie ook bescherming biedt tegen *C. ulcerans*-infecties. Ondanks volledige vaccinatie blijft echter de kans bestaan op het ontwikkelen van cutane difterie (10, 21, 22).

Volgens het Europees Actieplan 2015-2020, opgesteld door het regionaal comité van de WGO voor Europa in september 2014, wordt voor de drie dosissen van het gecombineerd vaccin tegen Difterie-Tetanus-Kinkhoest een vaccinatiegraad $\geq 95\%$ nagestreefd op nationaal vlak voor 90% van de landen van de Europese regio (23).

Gezien de potentiële risico's voor de personen die reizen naar landen waar difterie nog steeds endemisch is, is het belangrijk om hun vaccinatiestatus te controleren en deze te actualiseren indien nodig (10).

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

De meerwaarde van het vermijden van rauwe, ongepasteuriseerde koe-, paarden-, geiten- en schapenmelk of producten waarin deze zijn verwerkt, is onbekend, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het vóórkomen van *C. ulcerans* in België. Er zijn geen gevallen van toxigene *C. ulcerans* (tox+) gemeld in België waarbij melk als transmissieweg werd aangegeven, maar gevallen van niet-toxigene *C. ulcerans* (tox-) zijn niet meldingsplichtig en worden bijgevolg niet geregistreerd. In verband met de blootstellingskans op andere zoönotische pathogenen (*listeria*, EHEC, enz.) moet consumptie hiervan bij voorkeur vermeden worden.

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

Let wel: onderstaande maatregelen zijn alleen van toepassing voor *toxigene corynebacterie*-stammen. 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.

9.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing bestaat uit uitgebreide (hetero)anamnese inclusief de eerste ziektedag, verblijf in of contact met bezoekers uit endemische gebieden, of contact met mogelijke patiënten, gedurende de 7 dagen voor ziek worden.

Bij *C. ulcerans* wordt navraag gedaan naar contact met runderen of paarden (bezoek platteland), drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk of nauw contact met (mogelijke zieke) katten of honden. In samenwerking met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen dienen potentiële bronnen onderzocht te worden. 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 bij andere blootgestelde personen plaatsvinden.

Ook bij *C. pseudotuberculosis* is navraag naar diercontacten (schapen, geiten) geïndiceerd.



9.2 CONTACTONDERZOEK

Bij een mogelijk geval van difterie worden de contacten van de index in kaart gebracht. Bij alle risicocontacten moeten nasofaryngeale én keeluitstrijkjes genomen worden (dus twee uitstrijkjes/contact), terwijl cutane opsporing alleen nodig is in geval van wonden bij het contact.

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae*:

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae* - respiratoire difterie of cutane difterie met keeldragerschap

Bij respiratoire difterie en bij cutane difterie met bewezen keeldragerschap, strekt het contactonderzoek zich uit tot personen die in de periode startend vanaf 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.

Een **risicocontact** van een patiënt met *C. diphtheria*, toxine + wordt gedefinieerd als:

- personen die in de periode startend vanaf 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
- en die behoren tot één van onderstaande groepen:
 - o gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten
 - o personen met slijmvliescontact
 - o verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet
 - o patiënten die in zelfde ruimte liggen als indexgeval
 - o reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren
 - o te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).

Contactonderzoek bij *C. diphtheriae* - cutane difterie zonder keeldragerschap

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap - veroorzaakt door *C. diphtheriae* wordt een risicocontact gedefinieerd als een contact van de patiënt met *C. diphtheria*, (toxine + , zonder keeldragerschap) als:

- elke persoon die vanaf het ontstaan van de wonde mogelijk in contact is geweest met wondexsudaat (wondcontacten).

Contactonderzoek bij *C. ulcerans*

Risico contacten van patiënt met *C. ulcerans*, toxine + zijn personen die zijn blootgesteld aan een gemeenschappelijke bron voor *C. ulcerans*-besmetting (dier, melk). Zij worden op dezelfde manier gescreend.

De kans op overdracht van mens op mens is bij *C. ulcerans* onwaarschijnlijk maar niet onmogelijk (2, 13). Inventarisatie van klachten onder contacten van de index kan helpen een gemeenschappelijke bron te identificeren. Dieren, vooral huisdieren die in nauw contact komen, kunnen eveneens worden opgespoord voor screening in samenwerking met het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (expert opinion NRC, Denis Pierard).

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

Voor procedure bestellen DAT bij mogelijke, waarschijnlijke en bevestigde gevallen: zie onder "Behandeling".



In afwachting van de uitslag van het laboratoriumonderzoek dienen de maatregelen voor contacten in gang gezet te worden, maar deze kunnen bij een stam die geen exotoxinen produceert worden gestaakt (zie tabel 1 en 2).

Antibioticaprofylaxe bij risicocontacten (3):

- > Bij respiratoire difterie wordt er profylaxe voorgeschreven aan de risicocontacten bij een sterk klinische vermoeden en/of als 'toxine +' *C. diphtheriae* of *C. ulcerans* wordt vastgesteld bij het indexgeval.
- > Bij een cutane vorm wordt nooit een profylaxe ingesteld vóór de resultaten van de nasofaryngeale en keeluitstrijkjes bij het indexgeval bekend zijn.
- > Geen pre-expositieprofylaxe, wel postexpositieprofylaxe voor contacten.
- > De HGR (2019) beveelt het volgend schema aan:

1. Azithromycine

Volwassenen: 500 mg/d gedurende 3 dagen

Kinderen: 10 mg/kg/d gedurende 3 dagen.

Door de behandelingsduur van 3 dagen kan de tegen de ziektekiem werkzame dosis snel worden toegediend.

Of:

2. Clarithromycine

Volwassenen: 2 x 500 mg/d gedurende 7 dagen

Kinderen: 15 mg/kg/dag in twee giften, dus 2 x 7,5 mg/kg/dag gedurende 7 dagen.

3. Voor risicocontacten die niet onder surveillance kunnen worden gehouden: benzathinepenicilline G

patiënten < 30 kg lichaamsgewicht: éénmalig I.M. 600.000 IU

patiënten ≥ 30 kg: éénmalig IM 1,2 MIU voor.

- > De antibioticaprofylaxe zal in minder dan 48 uur een einde stellen aan het dragerschap.
- > Indien de bij de contacten genomen uitstrijkjes negatief zijn, wordt de profylaxe stopgezet.



Tabel 1: Maatregelen bij een geval van **respiratoire** difterie

Casus/melding	Index	Bron- /contact*onderzoek
<p>Mogelijk geval: Verwekker onbekend of <i>C. diphtheriae</i>, toxine productie onbekend. Kliniek: laryngitis en/of nasofaryngitis en/of tonsillitis en/of serosanguinolente rhinorroe in combinatie met pseudomembraanvorming.</p>	<ul style="list-style-type: none"> > Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica bij ernstige verdenking. > Toedienen specifiek immunoglobuline bij ernstige verdenking (advies infectioloog). > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien staal, dan moet er nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Bij ernstige klinische verdenking, bij alle risico contacten: <ul style="list-style-type: none"> ○ swab nasofarynx en keel ○ chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe ○ vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
<p>Waarschijnlijk geval: <i>C. diphtheriae</i>, toxine productie onbekend, maar duidelijke kliniek van difterie laryngitis (stridor, zwelling van nek) of complicaties difterie (cardiaal, neurologisch of nefrologisch) OF link met bevestigd geval OF verblijf in endemisch gebied.</p>	<ul style="list-style-type: none"> > Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica bij ernstige verdenking. > Toedienen specifiek immunoglobuline (advies infectioloog). > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien staal, dan moet er nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Alle risico contacten: <ul style="list-style-type: none"> ○ swab nasofarynx en keel ○ chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe ○ vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
<p>Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i>, toxine+.</p>	<ul style="list-style-type: none"> > Druppelisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica twee maal negatief zijn, met interval van ten minste 24 u tussen de kweken). > Antibiotica. > Toedienen specifiek immunoglobuline (advies infectioloog). > Na herstel, patiënt zo nodig vaccineren. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of contact met mogelijke patiënt. > Alle risico contacten: <ul style="list-style-type: none"> ○ swab nasofarynx en keel ○ chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe ○ vaccinatie op peil brengen** > Een contact met een positieve kweek geldt als een nieuwe index.
<p>Bevestigd geval: Verwekker <i>C. ulcerans</i>, toxine+.</p>	<ul style="list-style-type: none"> > Antibiotica. > Toedienen specifiek immunoglobuline. > Na herstel, patiënt zo nodig vaccineren. > Geen isolatiemaatregelen nodig, gezien mens-op-mens overdracht onwaarschijnlijk is. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: contact met runderen, paarden, huisdieren, of drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk via het FAVV, verblijf in endemisch gebied. > Alle risico contacten die aan de geïdentificeerde gemeenschappelijke bron hebben blootgestaan: <ul style="list-style-type: none"> ○ swab nasofarynx en keel ○ chemoprofylaxe, indien uitstrijkjes contacten negatief dan stop profylaxe ○ vaccinatie op peil brengen**

***Risico contact *C. diphtheria*, toxine + :** in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten, personen met slijmvliescontact, verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet, patiënten die in zelfde ruimte liggen als indexgeval, reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren. Te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).

***Risico contact *C. ulcerans*, toxine + :** contacten blootgesteld aan eenzelfde bron.

**Vaccinatie: persoon die minimum 3 dosissen heeft gekregen waarvan de laatste dosis minder dan 5 jaar geleden is toegediend.

<https://www.wiv-isp.be/Matra/Fiches/Diphtherie.pdf>



Tabel 2: Maatregelen bij een geval van een **cutane difterie**

Casus/melding	Index	Bron- /contact*onderzoek
Verwekker onbekend of <i>C. diphtheriae</i> , keeldragerschap en toxine productie onbekend.	<ul style="list-style-type: none"> > Druppel- en contactisolatie indien opgenomen, contactisolatie indien thuis. > Nasofarynxkweek afnemen. 	<ul style="list-style-type: none"> > Wachten op resultaten stalen.
Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , zonder keeldragerschap, toxine productie onbekend.	<ul style="list-style-type: none"> > Contactisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica, twee maal negatief zijn). > Antibiotica op klinische indicatie. > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling (indien klinisch staal, dan moet er nog kweek gebeuren in NRC voor PCR bepaling). 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Inventarisatie alle risico contacten die contact hadden met wondvocht, verificatie vaccinatiestatus, wachten op resultaten toxine productie.
Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , met keeldragerschap (ook respiratoire overdracht mogelijk), toxine productie onbekend.	<ul style="list-style-type: none"> > Druppel- en contactisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica, twee maal negatief zijn of tot gekend toxine negatief). > Antibiotica op klinische indicatie. > Stam doorsturen met koerier naar NRC voor toxine bepaling. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Inventarisatie alle risico contacten, verificatie vaccinatiestatus, wachten op resultaten toxine productie.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , zonder keeldrager, toxine +.	<ul style="list-style-type: none"> > Contactisolatie. Geen controlekweken na behandeling aangewezen. > Antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> o steeds bij ernstige kliniek o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Risico contacten: <ul style="list-style-type: none"> o nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten; o profylaxe en vaccinatie: antibiotica zie NKO vorm.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. diphtheriae</i> , met keeldrager, toxine +.	<ul style="list-style-type: none"> > Druppel- en contactisolatie (tot controlekweken 48 u na staken antibiotica, twee maal negatief zijn). > Antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> o steeds bij ernstige kliniek o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld. > Vaccinatie indien nodig na acute fase. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: verblijf in endemisch gebied of contact met bezoeker uit endemisch gebied of met mogelijke patiënt. > Risico contacten: <ul style="list-style-type: none"> o nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten. o Profylaxe & vaccinatie: antibiotica zie respiratoire vorm.
Bevestigd geval: Verwekker <i>C. ulcerans</i> , toxine +.	<ul style="list-style-type: none"> > Overdracht van mens op mens is onwaarschijnlijk en keel- en nasofarynxkweek is niet nodig. > Contactisolatie. > Antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> o steeds bij ernstige kliniek o op advies infectioloog in andere gevallen > Specifiek immunoglobuline: enkel indien toxisch beeld > Vaccinatie indien nodig na acute fase > Bij chronische wonde zonder systemische klinische tekens: lokale behandeling zonder antibiotica. 	<ul style="list-style-type: none"> > Bron: contact met runderen, paarden, huisdieren, of drinken van rauwe, ongepasteuriseerde melk via het FAVV, verblijf in endemisch gebied. > Risico contacten: identificatie en screening van contacten die aan de geïdentificeerde gemeenschappelijke bron hebben blootgestaan of wondcontacten: nasofaryngeale en keeluitstrijken, cutane opsporing enkel indien wonden bij contacten. > Profylaxe en vaccinatie enkel als contacten drager zijn van C. ulcerans, toxine +
Verwekker <i>C. ulcerans</i> , toxine -	<ul style="list-style-type: none"> > Geen antibiotica 	

***Risico contact C. diphtheria, toxine + en keeldrager:** in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen gezinscontacten of daarmee vergelijkbare contacten, personen met slijmvliescontact, verzorgend personeel blootgesteld aan orofaryngeaal secreet, patiënten die in zelfde ruimte liggen als indexgeval, reizigers die naast patiënt reisden gedurende minimum 4 uren. Te overwegen voor personen uit zelfde collectiviteit als patiënt, of met frequent contact met patiënt (vb. bezoek, gemeenschappelijke activiteiten, enz.).



*Risico contact *C. diphtheria*, toxine +, zonder keeldrager: in de 7 voorafgaande dagen vóór start symptomen contact wondvocht.

*Risico contact *C. ulcerans*, toxine + : contacten blootgesteld aan eenzelfde bron.

9.4 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 plaatsvinden (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. In een studie is gebleken dat bij 21% van de dragers 2 weken na behandeling opnieuw *C. diphtheriae* werd gekweekt (zie paragraaf 7 en 9.3) [8].

Weringsmaatregelen bij cutane difterie

Voor contacten met keeldragerschap geldt hetzelfde weringsbeleid als patiënten met respiratoire difterie.

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.

10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Difterie (inclusief huiddifterie) is een meldingsplichtige ziekte.

CRITERIA
Klinische criteria <ul style="list-style-type: none">Respiratoire difterie: een pseudomembraan ter hoogte van de neus, farynx, tonsillen of larynx OF <ul style="list-style-type: none">Cutane difterie: huidletsel al dan niet met een pseudomembraan
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: <ul style="list-style-type: none">transmissie van mens naar menstransmissie van dier naar mens
Criteria voor laboratoriumconfirmatie <ul style="list-style-type: none">isolatie van toxigene <i>C. diphtheriae</i>, <i>C. ulcerans</i> of <i>C. pseudotuberculosis</i> stam uit een klinisch staal
GEVALSDEFINITIE
Mogelijk <ul style="list-style-type: none">patiënt met klinische criteria van een respiratoire difterie
Waarschijnlijk <ul style="list-style-type: none">patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria



Bevestigd

- patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

- Het is bijzonder belangrijk om de stalen door het NRC te laten confirmeren. Elk positief geval wordt door het NRC via Sciensano doorgegeven aan de ECDC en de WGO (24).

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

-

10.4 BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

Informatie over het vaccinatieprogramma: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties/>

10.5 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] 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.
- [10] Neal, S. and A. Efstratiou, DIPNET - establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe. Euro Surveill, 2007. 12(12): p. E9-E10.
- [11] Matheï C, Damme Van P, Meheus A, Goossens H, Vranckx R. Sero-epidemiologisch onderzoek naar difterie-antistoffen. Vlaams Infectieziektebulletin. 1998;19:4-6.
- [12] Theeten H et al. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. Epidemiol Infect. 2011 Apr;139(4):494-504.
- [13] Toezicht Volksgezondheid, cijfers infectieziekten en vaccinatie; <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Ziekten/Cijfers-over-ziekten-en-vaccinatie/> (accessed 13/09/2013)

Referenties bij Vlaamse wijzigingen

////////////////////////////////////

- (1) Detemmerman L., Rousseaux D., Efstratiou A., Schirvel C., Emmerechts K., Wybo I. *et al.* Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in human and non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in cat. *New Microbes New Infect.* 2013; 1(1): 18-19.
- (2) Public Health England, Diphtheria Guidelines Working group. Public Health control and management of diphtheria (in England and Wales). 2015 Guidelines. March 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf (laatst geconsulteerd op: 30/10/2015).
- (3) Hoge Gezondheidsraad. Behandeling van infecties met *Corynebacterium ulcerans* en *diphtheria* (mei 2019). https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2019_0820_hgr-9503_corynebacterium_vweb.pdf
- (4) De Benoist A.-C., White J.M., Efstratiou A., Kelly C., Mann G., Nazareth B. *et al.* Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerging infectious diseases.* 2004;10(3):511-3.
- (5) Haut Conseil de la Santé Publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. 2011. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215> (laatst geconsulteerd op: 29/9/2015).
- (6) Join-Lambert OF, Ouache M., Canioni D., Beretti J.-L., Blanche S., Berche P. *et al.* *Corynebacterium pseudotuberculosis* necrotizing lymphadenitis in a twelve-year-old patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(9): 848-51.
- (7) Patey O., Bimet F., Riegel P., Halioua B., Edmond JP., Estrangin E. *et al.* Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 441-5.
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control. *A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015.* Stockholm: ECDC, 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-spain-rapid-risk-assessment-june-2015.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (9) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*, 6th Edition. Philadelphia, PA. ed Elsevier; 2013.
- (10) European Centre for Disease Prevention and Control. *Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015.* Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (11) Galazka, A., The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 1: p. S2-9.
- (12) Nationale Referentiecentra voor Toxigene *Corynebacteria*. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/corynebacterium_diphtheriae/default.aspx (laatst geconsulteerd op: 29/9/2015).
- (13) Sabbe M *et al.* Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Jaarrapport 2013. WIV, Brussel. 2015. D/2015/2505/05.
- (14) Wagner KS *et al.* Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *C. ulcerans*. *Epidemiol Infect.* 2010;138(11):1519-30.
- (15) ECDC. Diphtheria: Factsheet for general public. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/Pages/basic_facts.aspx (laatst geconsulteerd op : 30/9/2015).
- (16) European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases.* Stockholm: ECDC; 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf> (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).
- (17) World Health Organization: Immunization, vaccines and biologicals: Data, statistics and graphics. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/ (laatst geconsulteerd op : 5/10/2015).



- (18) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Van Gompel F. Handboek vaccinaties. Infectieziekten en vaccinaties. Deel B. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV ; 2013.
- (19) Referentielaboratorium voor *Corynebacterium diphtheriae*: rapporten 2000-2011. https://www.wiv-isp.be/Epidemio/epinl/plabnl/plabannl/tt_003n.htm (laatst geconsulteerd op : 30/9/2015).
- (20) Van Damme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, *et al.* Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012.
- (21) RIVM. Wekelijks overzicht van infectieziektesignalen: 26/03/15, week 13.
- (22) RIVM. Wekelijks overzicht van infectieziektesignalen: 17/09/15, week 38.
- (23) World Health Organization. Regional office for Europe. European Vaccine Action Plan 2015-2020. 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020> (laatst geconsulteerd op: 2/10/2015)
- (24) European Diphtheria Surveillance Network (EDSN). Available online: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/EDSN/Pages/index.aspx>
- (25) Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen en adolescenten tegen Difterie, Tetanus en kinkhoest (2013). <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm?fodnlang=nl#.VgudcPmqpBc>
- (26) European Centre for Disease Prevention and Control. *A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016*. Stockholm: ECDC, 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Diphtheria-Belgium.pdf> (laatst geconsulteerd op : 10/01/2017).
- (27) Ministère de la santé et des soins de longue durée, Division de la santé publique, Ontario. *La diphtérie – Guide pour les professionnels de la santé (2015)*. <http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/publications/disease/pdf/2015-05-22-diphtheria-guide-health-care-professionals.pdf>

