

Epidemiologische surveillance van difterie :

Toxigene corynebacteriën

Overzicht 2012-2022 en gedetailleerde resultaten 2019-2022

Auteurs: Stéphanie Jacquinet¹, Helena Martini², Denis Pierard²

Revisie : Laura Cornelissen¹, Caroline Boulouffe³, Geert Top⁴, Heidi Theeten⁴, Naïma Hammami⁴, Adrae Taame⁵

¹Epidemiologie van Infectieziekten, Sciensano ; ²Nationaal Referentiecentrum voor toxinogene *Corynebacteriae*, UZ Brussel ; ³Agence pour une Vie de Qualité; ⁴Departement Zorg; ⁵Commission communautaire commune.

Kernboodschappen:

- Dankzij de hoge vaccinatiegraad in alle regio's van het land is en blijft difterie een zeldzame ziekte in België. In 2022 deed zich echter een epidemie van toxigene *C. diphtheriae* infecties voor onder asielzoekers, waarbij 25 gevallen werden vastgesteld. Deze epidemie trof vooral jonge mannen uit Afghanistan.
- Tussen 2019 en 2021 werden 13 gevallen geregistreerd (1 met *C. diphtheriae* en 12 met *C. ulcerans*). In 2022 werden, afgezien van de epidemie onder asielzoekers, 6 andere gevallen gediagnosticeerd (1 *C. diphtheriae* en 5 *C. ulcerans*).
- De meeste gevallen van *C. ulcerans* waren autochtoon, met een klinisch beeld van cutane difterie. De meeste gevallen waren ouder dan 50 (mediane leeftijd 69) en vaker vrouwelijk.
- Difterie-antitoxine moest tussen 2019 en 2022 3 keer worden toegediend.
- Difterie is een noodsituatie op medisch en volksgezondheidsgebied. Elk verdacht geval moet daarom zo spoedig mogelijk aan de regionale gezondheidsautoriteiten worden gemeld, zodat de nodige maatregelen kunnen worden getroffen.

Gegevensbronnen

De surveillance van difterie in België is gebaseerd op gegevens uit verschillende bronnen:

- Verplichte rapportagegegevens. Difterie moet worden gemeld in de 3 gewesten ([Brussel](#), [Wallonië](#), [Vlaanderen](#)). Deze verplichting heeft betrekking op gevallen van besmetting met toxigene *Corynebacterium* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*) (d.w.z. die difterietoxine produceren).
- Gegevens van het [Nationaal Referentiecentrum \(NRC\)](#) voor toxigene corynebacteriën van het UZ Brussel, dat difteriediagnoses bevestigt en hun microbiologische kenmerken bestudeert (zoeken naar het *tox* gen, identificatie van soorten, productie van difterietoxine, meting van de gevoeligheid voor antibiotica, enz.)
- Gegevens over ziekenhuisopnames via het [Minimale Ziekenhuis Gegevens \(MZG\)](#). Deze gegevens zijn geanalyseerd, maar worden in dit verslag niet gepresenteerd gezien de slechte kwaliteit van de gegevens voor difterie.

- Sterftecijfers, verzameld via overlijdensakten en geregistreerd door de Vlaamse Gemeenschap en het Waals Gewest (AVIQ). [Statbel](#) centraliseert deze informatie, die beschikbaar is via de [SPMA-applicatie](#). Sinds 1998 wordt de [International Classification of Diseases », versie 10 \(ICD-10\)](#) gebruikt om doodsoorzaken te coderen. Voor dit verslag is de ICD-10-CM-code "A036 (difterie)" gebruikt.

Gevalsdefinitie

Bron: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Klinische criteria:

Elk geval met minstens één van de volgende klinische presentaties:

- Klassieke respiratoire difterie: aantasting van de bovenste luchtwegen door een laryngitis, rhinopharyngitis of tonsillitis EN aanwezigheid van een pseudomembraan;
- Matige respiratoire difterie: aantasting van de bovenste luchtwegen door een laryngitis, rhinopharyngitis of tonsillitis ZONDER aanwezigheid van een pseudomembraan*;
- Cutane difterie: huidletsel;
- Andere vormen van difterie: letsel op de conjunctiva of slijmvliezen*

** Criterium niet weerhouden in de gevalsdefinitie gebruikt door het Agentschap Zorg en Gezondheid (regionale autoriteit voor meldingsplichtige ziektes in Vlaanderen)*

Laboratoriumcriteria

Isolatie van toxigene *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* of *C. pseudotuberculosis* stam uit een klinisch staal

Epidemiologische criteria

Minstens één van de volgende:

- Transmissie van mens naar mens
- Transmissie van dier naar mens

Classificatie van gevallen

- Mogelijk geval: patiënt met klinische criteria van een respiratoire difterie
- Waarschijnlijk geval: patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria
- Bevestigd geval: patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

Representativiteit van de gegevens

In principe worden alle bevestigde gevallen van difterie in België geïdentificeerd door het bestaande surveillancesysteem. Het onderzoek naar *het toxigen* en de Elek-test om te bevestigen dat dit gen tot expressie komt en het difterietoxine wordt geproduceerd, waardoor de ziekte kan worden bevestigd, wordt uitsluitend door het NRC uitgevoerd. Evenzo wordt de

surveillance via verplichte meldingen beschouwd als het opsporen van diagnoses van ernstige difterie. De procedure voor het bestellen van difterie-antitoxine, een essentiële behandeling in deze gevallen, moet namelijk noodzakelijkerwijs via een verplichte kennisgeving contact opnemen met de gezondheidsautoriteiten van de deelstaten.

Een onderdiagnose van milde difterie, vooral bij een cutane presentatie, is waarschijnlijk, vooral omdat de laboratoriumdiagnose moeilijk is gezien de polymicrobiële flora in wonduitstrijkjes.

De gegevens die via overlijdensaktes worden verzameld zijn exhaustief.

Resultaten van de surveillance 2019-2022

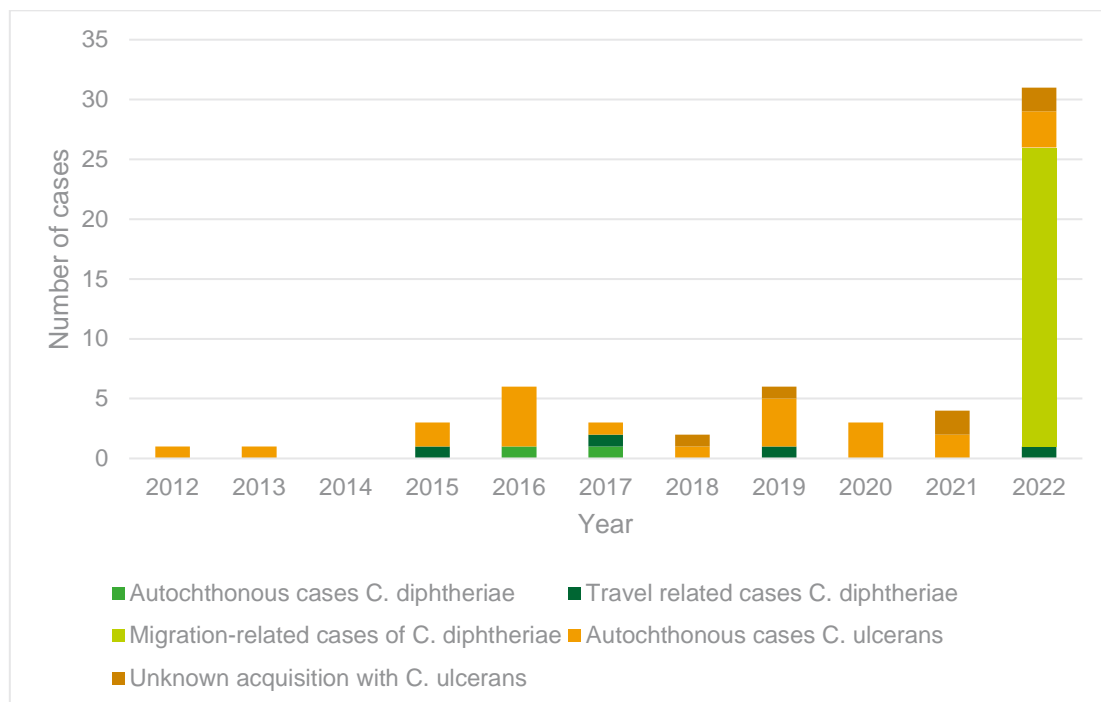
Trends, kliniek en oorzakelijke soorten

Tussen 2012 en 2021 bleef het aantal door het NRC gediagnosticeerde difteriegevallen constant op gemiddeld 3 gevallen per jaar (min-max: 1-6 gevallen). De meeste gevallen waren inheemse gevallen gekoppeld aan *C. ulcerans* (figuur 1). Tussen 2015 en 2019 werden ook vijf gevallen in verband met *C. diphtheriae* gediagnosticeerd, waaronder 3 gekoppeld aan reizen (geïmporteerde gevallen).

Het NRC heeft 6 gevallen van difterie bevestigd in 2019, 3 gevallen in 2020 en 4 in 2021. In 2022 werd een ongevoen aantal gevallen waargenomen die in verband werden gebracht met een difterie-epidemie van *C. diphtheriae* onder asielzoekers (figuur 1). In totaal werden in 2022 door het NRC 31 gevallen gediagnosticeerd.

Figuur 1: Aantal difteriegevallen per jaar, oorzakelijke soort en oorsprong van de infectie, 2012-2022, België

(Bronnen: NRC voor toxigene corynebacteriën)

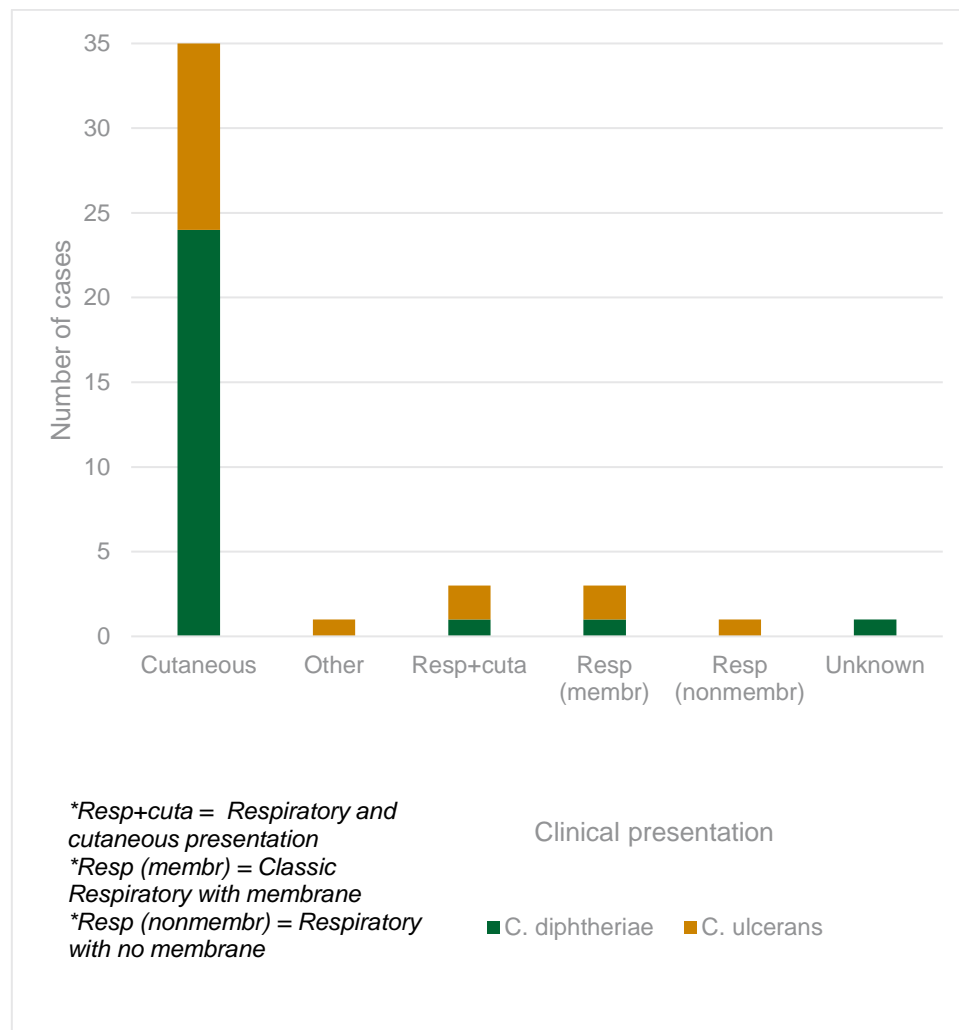


De meeste difteriegevallen tussen 2019 en 2022 waren cutaan (35/44 gevallen = 80%). Drie gevallen van klassieke respiratoire difterie met pseudomembranen werden gediagnosticeerd (*C. ulcerans*: 1 geval, *C. diphtheriae*: 2 gevallen).

Zowel *C. ulcerans* als *C. diphtheriae* gaven cutane of respiratoire klinische presentaties (figuur 2).

Figuur 2: Klinische presentatie van difteriegevallen per oorzakelijke soort 2019-2022, België

(Bronnen: NRC voor toxigene corynebacteriën)



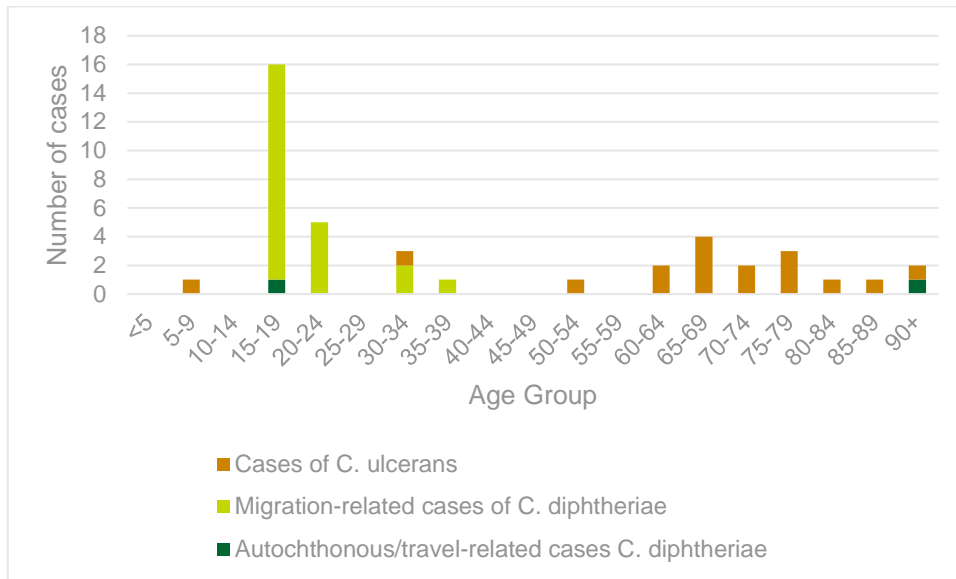
Gevallen van *C. ulcerans* infectie kwamen vaker voor bij mensen ouder dan 50 jaar, met een mediane leeftijd van 69 jaar (figuur 3), en de man/vrouw-verhouding was 0,7. Voor 4 van de 17 gemelde gevallen werd de waarschijnlijke oorsprong van de infectie via een huisdier gemeld. Wallonië registreerde 14 gevallen en Vlaanderen 3 gevallen.

Gevallen van *C. diphtheriae* infectie troffen jongere mensen met een mediane leeftijd van 24 jaar, voornamelijk asielzoekers (zie update over de epidemie onder asielzoekers hieronder).

Van alle gevallen die geen verband hielden met de asielzoekersepidemie was de vaccinatiestatus onbekend.

Figuur 3: Difteriegevallen per leeftijdsgroep en oorzakelijke soort 2019-2022, België

(Bronnen: NRC voor toxigene corynebacteriën)



Sterfte

Tussen 2012 en 2019 werd slechts één sterfgeval gemeld op overlijdensakten. Het overlijden vond plaats in 2016 en betrof een persoon tussen 1 en 4 jaar oud. Dit overlijden was al beschreven in ons vorige epidemiologische rapport en betrof een 3-jarig kind in goede gezondheid, ongevaccineerd, zonder reisgeschiedenis maar waarbij een van de ouders recentelijk naar Rusland was gereisd, een land waar difterie endemisch is. Het geval was een klassieke respiratoire vorm van *C. diphtheriae*. De dood volgde op cardiale complicaties ([link](#)).

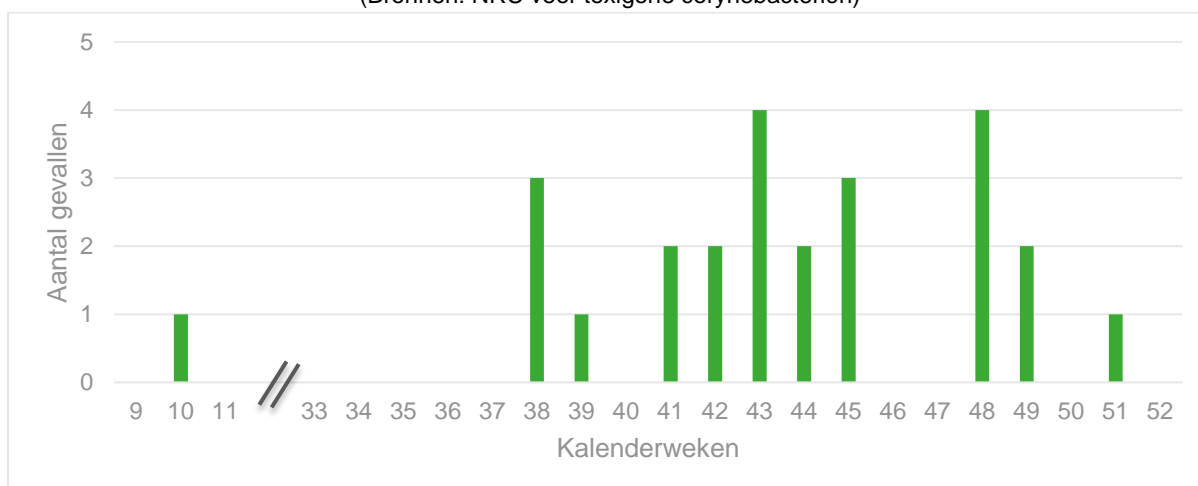
Difterie-epidemie onder asielzoekers in 2022

Sinds 2022 hebben verschillende Europese landen, waaronder België, een epidemie van gevallen van cutane difterie, veroorzaakt door de toxineproducerende *C. diphtheriae*, bij asielzoekers, voornamelijk jonge mannen uit Afghanistan en Syrië, doorgemaakt of maken deze nog steeds door (1-3). Uit verschillende landen zijn ook gevallen van respiratoire difterie gemeld, waaronder fatale gevallen.

In België werd het eerste geval van difterie in maart 2022 gediagnosticeerd en in september 2022 met terugwerkende kracht in verband gebracht met deze epidemie. In totaal werden 25 gevallen van toxineproducerende *C. diphtheriae* infecties bevestigd door het NRC. De epidemische curve is weergegeven in figuur 4.

Figuur 4: Epidemiecure voor *C. diphtheriae*-infecties bij asielzoekers, 2022, België

(Bronnen: NRC voor toxigene corynebacteriën)



Van deze gevallen waren er 24 mannen met een mediane leeftijd van 21 jaar (min-max: 15-40 jaar, zie figuur 3), 21 waren afkomstig uit Afghanistan, 3 uit Syrië en 1 had een onbekend land van herkomst. Eén geval presenteerde zich met zeer ernstige respiratoire difterie, behandeld met difterie-antitoxine. Eén geval had lichte respiratoire difterie met cutane difterie en had geen antitoxine nodig. Alle andere gevallen waren cutane difterie. Er werden geen sterfgevallen gemeld. Voor de meeste gevallen was de vaccinatiestatus onbekend. Zeven gevallen hadden bij aankomst in België al een dosis vaccin gekregen en één persoon had in België twee doses vaccin gekregen. Vier gevallen deden zich voor in het Vlaamse Gewest en 21 in het Brusselse Gewest.

Moleculaire typering toonde aan dat de meeste stammen behoorden tot 4 MLST-types, waaronder MLST 574 of 377, types die ook in een groot deel van de gevallen in andere Europese landen die door deze epidemie zijn getroffen, werden aangetroffen. Twee tegen erythromycine resistente stammen werden door het NRC in het kader van deze epidemie geïdentificeerd.

Gebruik van antitoxine

Difterie-antitoxine werd tussen 2019 en 2022 3 keer toegediend.

Eenmaal in 2021, volgens het antigifcentrum. Er is geen verdere informatie beschikbaar over dit geval. In 2022 was tweemaal antitoxine nodig: voor een geval van *C. diphtheriae* respiratoire difterie (epidemie onder asielzoekers) en voor een geval van *C. ulcerans* respiratoire difterie.

Belang voor de volksgezondheid

Het aantal gevallen van difterie in België is sterk gedaald dankzij de invoering van difterievaccinatie in 1959. Dankzij de handhaving van [een hoge vaccinatiegraad](#) (>90%) in alle regio's van het land blijft difterie vandaag een zeldzame ziekte in België. De difterie-epidemie onder migranten in Europa in 2022 toont echter aan dat deze ziekte niet verdwenen is en dat vaccinatie essentieel blijft voor de hele bevolking, inclusief asielzoekers. Het vaccin biedt een doeltreffende bescherming tegen manifestaties veroorzaakt door difterietoxine, maar kolonisatie van de neuskeelholte wordt niet voorkomt. Bovendien bleek uit een Europese serosurveillanciestudie dat 58,9% van de mensen tussen 40 en 59 jaar de difteriespecifieke IgG-antistofspiegel van 0,1 IE/ml niet bereikten (4). Dit betekent dat deze mensen een bepaald beschermingsniveau hebben, maar een booster nodig hebben.

Er zijn verschillende opmerkelijke epidemiologische trends vastgesteld voor de periode 2019-2022.

Ten eerste, een hoogst ongebruikelijke epidemie van *C. diphtheriae* infecties onder asielzoekers in 2022, voornamelijk onder jonge mannen uit Afghanistan met een klinisch beeld van cutane difterie. Deze epidemie treft verschillende Europese landen. Asielzoekers lopen een bijzonder risico op difterie omdat zij vaak een lagere vaccinatiegraad hebben in hun land van herkomst, slechte hygiënische omstandigheden tijdens hun migratie en overbevolking in vluchtelingenkampen.

Sinds eind 2022 en tot juni 2023 zijn er in België geen andere gevallen onder asielzoekers vastgesteld.

In de andere gevallen, die geen verband houden met deze epidemie, overheersten infecties met autochtone *C. ulcerans*, met een meerderheid van cutane presentaties, bij mensen ouder dan 50 jaar en vaker bij vrouwen. Deze zoönotische infectie kan afkomstig zijn van huisdieren zoals katten en honden, die ziek of drager zijn van deze ziekteverwekker (5). Het aantal gevallen van *C. ulcerans* infectie is de afgelopen 10 jaar in Europa toegenomen, van 11 gevallen in 2012 tot 31 gevallen in 2022 (slechts 4 landen meldden gevallen van *C. ulcerans* in 2022, waaronder 22 gevallen in Duitsland) (6). Infecties kwamen vaker voor bij 65-plussers en bij mannen.

Tijdens de Europese epidemie werd ongebruikelijke resistentie van *C. diphtheriae* isolaten tegen algemeen toegediende orale en parenterale antibiotica gemeld (2,3). De ontdekking van twee tegen erythromycine resistente stammen in België is dan ook niet verrassend. Tijdens deze epidemie werden een aantal penicillineresistente stammen uit andere landen gerapporteerd, en het is belangrijk hier bijzondere aandacht aan te besteden en systematisch een antibioticagevoeligheidstest op deze stammen uit te voeren. De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan in de ernstigste gevallen macroliden en penicillinen te combineren, in afwachting van de resultaten (7). In tegenstelling tot wat in dit advies wordt beschreven, betekenen de nieuwe door de EUCAST gepubliceerde kritische concentraties echter dat bijna alle stammen nu "gevoelig zijn bij hoge dosering" voor penicilline (8).

De enige beschikbare behandeling tegen door toxine veroorzaakte systemische symptomen (indien een toxineproducerende kiem aanwezig is) is equine difterie-antitoxine (DAT), dat binnen 48 uur na het begin van de symptomen moet worden toegediend. Tussen 2019 en 2022 is driemaal difterie-antitoxine toegediend. De productie, het aanbod en de beschikbaarheid ervan zijn de afgelopen jaren echter afgenomen en veel Europese landen

hebben te maken gehad met tekorten (1,9). In België is het antitoxine beschikbaar en is contact met de regionale gezondheidsautoriteiten essentieel om de aankoop ervan toe te staan.

Elk geval van difterie blijft een medische prioriteit en een prioriteit voor de volksgezondheid. In geval van een geïsoleerd geval moeten dringend [maatregelen](#) worden genomen, niet alleen voor de behandeling van het geval (bv. activering van de bestelprocedure voor antitoxine), maar ook voor de preventieve maatregelen bij de contactpersonen van het geval (antibioticaprofylaxe, vaccinatie, enz.) om de verspreiding van de bacil te beperken. Elk verdacht geval moet daarom zo snel mogelijk aan de regionale gezondheidsautoriteiten worden gemeld.

Meer informatie

- Gevalsdefinities (mogelijke, vermoedelijke of geconfirmeerde gevallen van difterie): [ECDC](#)
- Internationale epidemiologie van difterie (endemische landen): [Yellow Book](#)
- Europese epidemiologie van difterie: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Nationaal Referentiecentrum: NRC voor toxinogene [Corynebacteriae](#)
- Algemene informatie over difterie: [ECDC](#), [Richtlijn difterie AZG](#)
- Informatie over vaccinatie tegen difterie: [Hoge Gezondheidsraad](#)
- Informatie over de behandeling van difterie: [Hoge Gezondheidsraad](#)

Vermoed u een geval van **DIFTERIE**?

Brussel: [Klik hier](#)

Wallonië: [Klik hier](#)

Vlaanderen: [Klik hier](#)

Het project wordt financieel ondersteund door:



Referenties

1. T diphtheriae, 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>
2. Kofler J, Ramette A, Iseli P, Stauber L, Fichtner J, Droz S, et al. Ongoing toxin-positive diphtheria outbreaks in a federal asylum centre in Switzerland, analysis July to September 2022. :5.
3. Badenschier F, Berger A, Dangel A, Sprenger A, Hobmaier B, Sievers C, et al. Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022 Nov 17;27(46):2200849. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200849>
4. Berbers G, van Gageldonk P, Kasstelee J van de, Wiedermann U, Desombere I, Dalby T, et al. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. *Nat Commun*. 2021 May 17;12(1):2871. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23114-y>
5. Meinel DM, Konrad R, Berger A, König C, Schmidt-Wieland T, Hogardt M, et al. Zoonotic Transmission of Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Strain, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015. Feb;21(2):356–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313654/>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
7. Hoge Gezondheidsraad. *Behandeling van infecties met *Corynebacterium ulcerans* en diphtheriae*. Brussel: HGR; 2019. Advies nr. 9503.8. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20190820_hgr-9503_corynebacterium_vweb.pdf
8. Eucast: Breakpoints and methods for *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* available. 27.10.2022. Available from: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=510&cHash=870956d8fb98979f9bd23167e1a7dba6
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Gap analysis on securing diphtheria diagnostic capacity and diphtheria antitoxin availability in the EU/EEA*. LU: Publications Office; 2017. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/256246>