

## Epidemiologische surveillance van difterie:

### Toxinogene corynebacteriën - 2023

Auteurs: Stéphanie Jacquinet<sup>1</sup>, Helena Martini<sup>2</sup>, Denis Pierard<sup>2</sup>

Revisie: Laura Cornelissen<sup>1</sup>, Caroline Boulouffe<sup>3</sup>, Geert Top<sup>4</sup>, Heidi Theeten<sup>4</sup>, Naïma Hammami<sup>4</sup>, Adrae Taame<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Epidemiologie van Infectieziekten, Sciensano; <sup>2</sup>Nationaal Referentiecentrum voor toxinogene corynebacteriën, UZ Brussel; <sup>3</sup>Agence pour une Vie de Qualité; <sup>4</sup>Departement Zorg; <sup>5</sup>Vivalis Brussels.

#### Kernboodschappen:

- Dankzij de hoge vaccinatiegraad in alle regio's van het land is en blijft difterie een zeldzame ziekte in België. In 2023 zijn 14 gevallen geregistreerd: 9 met *C. diphtheriae* en 5 met *C. ulcerans*.
- Sinds 2022 woedt - ook in andere Europese landen - een epidemie van toxinogene *C. diphtheriae*-infecties onder asielzoekers. In 2023 werden 4 gevallen gediagnosticeerd, 1 van hen is overleden.
- Afgezien van de epidemie onder asielzoekers werden nog 5 gevallen van *C. diphtheriae*-infecties gediagnosticeerd, 3 van hen waren dakloos.
- Alle gevallen van *C. ulcerans* waren autochtoon, de meerderheid had een klinisch beeld van cutane difterie. De mediane leeftijd van de gevallen was 55 jaar.
- In 2023 moest 3 keer difterie-antitoxine worden toegediend.
- Difterie leidt tot een noodsituatie op medisch vlak en op het vlak van de volksgezondheid. Elk verdacht geval moet daarom zo snel mogelijk aan de regionale gezondheidsautoriteiten worden gemeld zodat de nodige maatregelen kunnen worden getroffen.

## Inhoud

Gegevensbronnen .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gevalsdefinitie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Representativiteit van de gegevens .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Resultaten van de surveillance in 2023.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Trends, kliniek en oorzakelijke soorten .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Mortaliteit.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Epidemie van difterie onder asielzoekers.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Antitoxinegebruik .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Antibioticaresistentie .....	7
Implicaties voor de volksgezondheid.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Meer informatie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Referenties .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## Gegevensbronnen

In België berust de surveillance van difterie op gegevens van verschillende bronnen:

- Gegevens van de meldingsplicht. Difterie moet in de 3 gewesten ([Brussel](#), [Wallonië](#), [Vlaanderen](#)) worden gemeld. Deze verplichting heeft betrekking op infecties met toxinogene (d.w.z. die de difterietoxine produceren) corynebacteriën (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*).
- Gegevens van het [Nationaal Referentiecentrum \(NRC\)](#) voor toxinogene corynebacteriën van het UZ Brussel, dat de diagnoses van difterie bevestigt en de microbiologische kenmerken bestudeert (opsporing van het *tox-gen*, identificatie van de soort, productie van de difterietoxine, meting van de antibioticagevoeligheid, ...).
- Gegevens van ziekenhuisopnames via de [Minimale Ziekenhuis Gegevens \(MZG\)](#). De gegevens zijn geanalyseerd maar worden hier niet voorgesteld vanwege de slechte kwaliteit van de gegevens voor difterie.
- Mortaliteitsgegevens verzameld via overlijdensakten en geregistreerd door de Vlaamse Gemeenschap en het Waals Gewest (AVIQ). [Statbel](#) centraliseert die informatie, ter beschikking gesteld via de applicatie [SPMA](#). Sinds 1998 wordt de [International Classification of Diseases, versie 10 \(ICD-10\)](#) gebruikt om de doodsoorzaken te coderen. Voor dit rapport is de ICD-10-CM-code 'A036 (difterie)' gebruikt.

## Gevalsdefinitie

Bron: [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\)](#)

### **Klinische criteria:**

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

- Klassieke respiratoire difterie: aandoening van de bovenste luchtwegen gekarakteriseerd door een laryngitis, rhinofaryngitis of tonsillitis EN de aanwezigheid van een (pseudo)membraan;
- Gematigde respiratoire difterie: aandoening van de bovenste luchtwegen gekarakteriseerd door een laryngitis, rhinofaryngitis of tonsillitis ZONDER (pseudo)membraan;
- Cutane difterie: huidletsel;
- Andere vormen van difterie: letsel ter hoogte van de conjunctiva of slijmvliezen.

### **Laboratoriumcriteria:**

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

### **Epidemiologische criteria:**

Ten minste één van de volgende epidemiologische verbanden:

- Overdracht van mens op mens
- Overdracht van dier op mens

## Classificatie van de gevallen

- Mogelijk geval: elke persoon beantwoordend aan de klinische criteria van klassieke respiratoire difterie
- Waarschijnlijk geval: elke persoon beantwoordend aan de klinische criteria van (elke vorm van) difterie en met een epidemiologisch verband
- Bevestigd geval: elke persoon beantwoordend aan de laboratoriumcriteria EN met ten minste één van de klinische vormen

## Representativiteit van de gegevens

In principe worden alle bevestigde gevallen van difterie in België geïdentificeerd door het surveillancesysteem. Uitsluitend het NRC verricht het onderzoek naar het *tox-gen* (om te bevestigen dat het gen van de toxine wel degelijk aanwezig is) en de Elek-test (om te bevestigen dat de toxine wel degelijk wordt geproduceerd), waardoor het geval kan worden bevestigd. Evenzo meent men dat de surveillance via de meldingsplicht de diagnoses van de ernstige vormen van difterie detecteert. De procedure voor het bestellen van de difterie-antitoxine, van cruciaal belang voor de behandeling van deze gevallen, loopt namelijk via de meldingsplicht, waarbij contact moet worden opgenomen met de gezondheidsautoriteiten van de gefedereerde entiteiten.

Een onderdiagnose van milde difterie, vooral bij de cutane vorm, is waarschijnlijk omdat een laboratoriumdiagnose moeilijk is door de polymicrobiële flora bij wonduitstrijkjes. Ook de cutane vormen van difterie waaraan asielzoekers of daklozen lijden, zijn ondergediagnosticeerd omdat deze mensen moeilijker toegang krijgen tot de gezondheidszorg.

De gegevens verzameld via de overlijdensaktes zijn exhaustief.

## Resultaten van de surveillance in 2023

### Trends, kliniek en oorzakelijke soorten

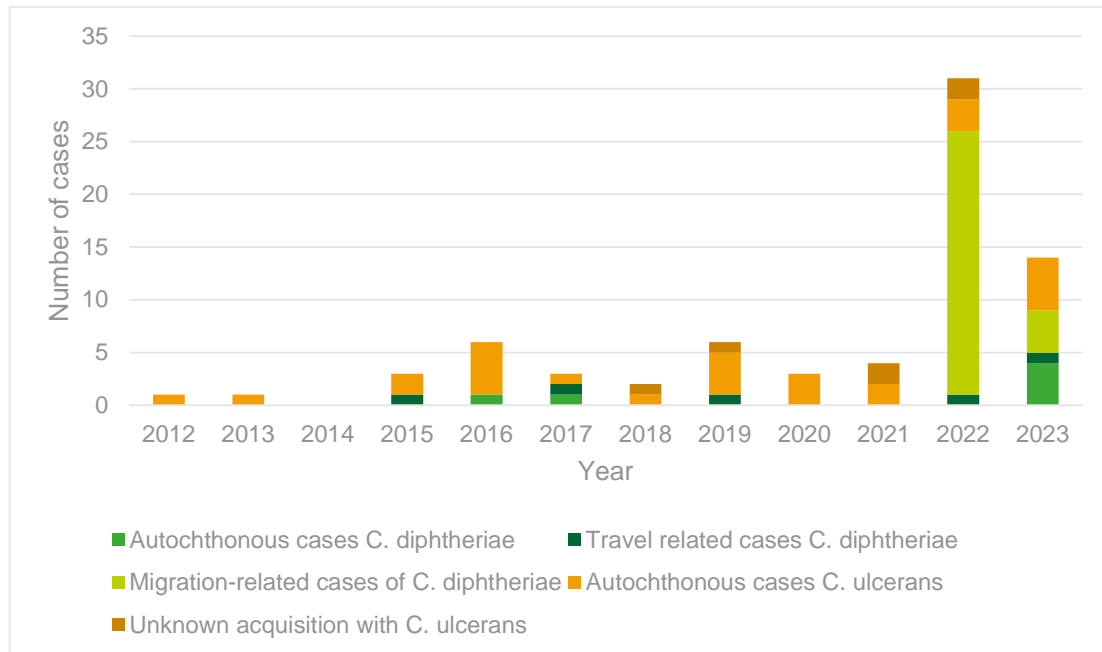
Tussen 2012 en 2021 bleef het aantal gevallen van difterie gediagnosticeerd door het NRC constant met gemiddeld 3 gevallen per jaar (min. 1 en max. 6 gevallen). De meerderheid van de gevallen was autochtoon en kon in verband worden gebracht met *C. ulcerans* (Figuur 1). Tussen 2015 en 2019 werden ook 5 gevallen gediagnosticeerd en in verband gebracht met *C. diphtheriae*, 3 van hen waren reisgerelateerd (geïmporteerde gevallen).

In 2022 is een ongebruikelijk aantal gevallen waargenomen en in verband gebracht met een epidemie van difterie met *C. diphtheriae* onder asielzoekers (Figuur 1). In 2022 diagnosticeerde het NRC in totaal 31 gevallen.

In 2023 zijn in totaal 9 gevallen van *C. diphtheriae*-infecties gediagnosticeerd: 4 bij asielzoekers, 3 bij daklozen, 1 reisgerelateerd geval en 1 geval met een onbekende besmettingsbron (Figuur 1). Er zijn ook 5 gevallen van *C. ulcerans*-infecties gediagnosticeerd.

**Figuur 1: Aantal difteriegevallen per jaar, oorzakelijke soort en oorsprong van de infectie, 2012-2023, België**

(Bron: NRC voor toxigeno corynebacteriën)

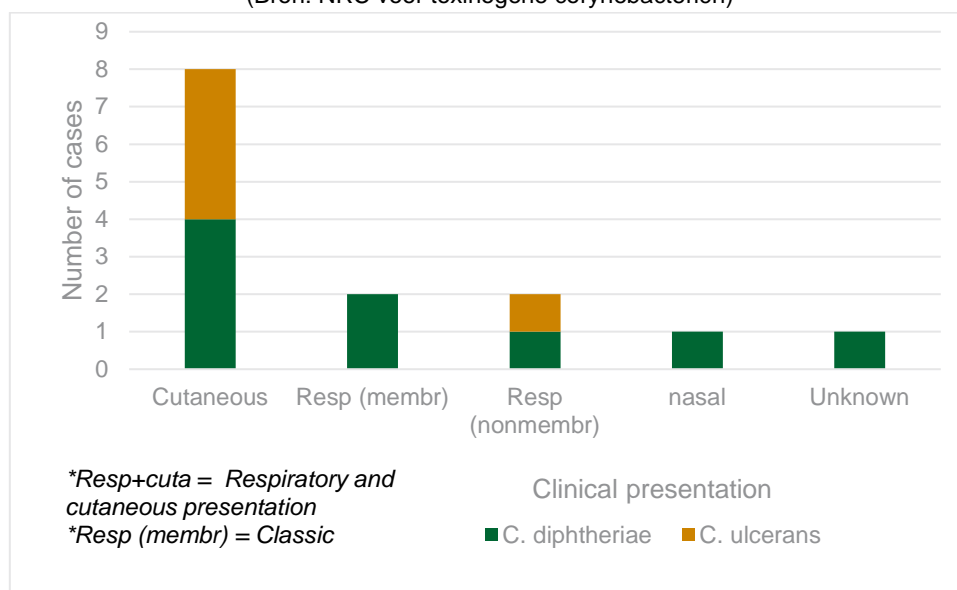


De meerderheid van de difteriegevallen in 2023 bleek cutaan (8/14 gevallen = 57%). Er werden 2 gevallen van klassieke respiratoire difterie met pseudomembranen gediagnosticeerd (allebei met *C. diphtheriae*), 1 van hen is overleden.

Zowel *C. ulcerans* als *C. diphtheriae* vertoonden een cutaan of respiratoir klinisch beeld (Figuur 2). Er is ook een veeleer zeldzaam geval van nasale besmetting met *C. diphtheriae* gedetecteerd.

**Figuur 2: Klinisch beeld van de difteriegevallen per oorzakelijke soort 2023, België**

(Bron: NRC voor toxigene corynebacteriën)



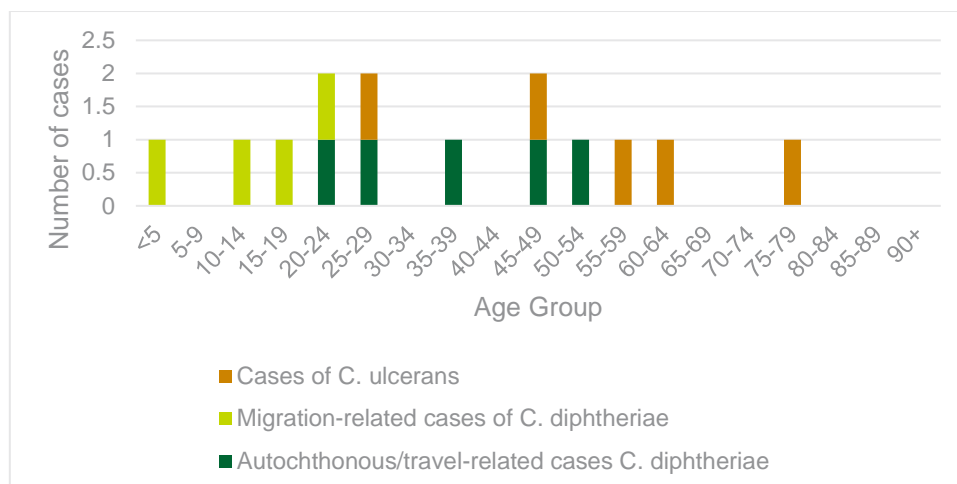
De meerderheid van de gevallen met een *C. ulcerans*-infectie was ouder dan 45 jaar en de mediane leeftijd was 55 jaar (Figuur 3). Voor 1 van de 5 gemelde gevallen werd contact met een kat meegedeeld maar deze informatie is niet bevestigd door het NRC. Wallonië registreerde 4 gevallen en Vlaanderen 1 geval.

De gevallen met een *C. diphtheriae*-infectie waren jonge personen - de mediane leeftijd was 23 jaar - voornamelijk asielzoekers (zie onderstaand punt over de epidemie onder asielzoekers) en daklozen. Deze laatste gevallen deden zich in Brussel voor.

Van alle gevallen die geen verband hielden met de asielzoekersepidemie was de vaccinatiestatus onbekend. Er waren 2 uitzonderingen: 1 geval werd in verband gebracht met *C. ulcerans* (deels gevaccineerd) en 1 met *C. diphtheriae* (deels gevaccineerd).

**Figuur 3: Difteriegevallen per leeftijdsgroep en oorzakelijke soort 2023, België**

(Bron: NRC voor toxigene corynebacteriën)



## Mortaliteit

Tussen 2012 en 2020 werd slechts één sterfgeval op de overlijdensakten gemeld. Het overlijden vond plaats in 2016 en betrof een persoon tussen 1 en 4 jaar. Dit overlijden is al beschreven in ons vorig epidemiologisch rapport en betrof een driejarig kind in goede gezondheid, ongevaccineerd, zonder reisgeschiedenis maar van wie een van de ouders recent naar Saoedi-Arabië was gereisd. Het ging om een klassieke respiratoire vorm van *C. diphtheriae*. Het overlijden volgde op cardiale complicaties ([link](#)).

In 2023 is ook een overlijden opgetreden, na meervoudig orgaanfalen bij een ongevaccineerde asielzoeker van 16 jaar met een klassiek beeld van difterie (zie onderstaand punt over de epidemie bij asielzoekers).

## Epidemie van difterie onder asielzoekers

Sinds 2022 hebben meerdere Europese landen, waaronder België, te maken (gehad) met een epidemie van de cutane vorm van difterie, veroorzaakt door de toxineproducerende *C. diphtheriae*, bij asielzoekers en meer bepaald jonge mannen uit Afghanistan en Syrië (1-4). Meerdere landen hebben ook gevallen van respiratoire difterie gemeld, inclusief overleden gevallen.

In België is het eerste geval van difterie in maart 2022 gediagnosticeerd en in september 2022 retrospectief in verband gebracht met deze epidemie. In totaal bevestigde het NRC 25 gevallen van toxineproducerende *C. diphtheriae*-infecties. Meer informatie over de epidemie onder asielzoekers in 2022 in België is beschikbaar in [ons vorig epidemiologisch rapport](#) en in een [publicatie](#).

In 2023 zijn er in België slechts 4 gevallen onder de asielzoekers gediagnosticeerd. Drie gevallen, jonger dan 18 jaar, vormden een cluster binnen een gezin in een opvangcentrum in Wallonië. Twee van de 3 gevallen waren niet tegen difterie gevaccineerd en vertoonden een respiratoire vorm van difterie met pseudomembranen. Een van de 2 gevallen is overleden. Het derde geval was gevaccineerd en vertoonde een respiratoire difterie zonder pseudomembranen. In het opvangcentrum zijn contacttracing met antibioticaprofylaxe voor de nauwe contacten evenals een vaccinatiecampagne georganiseerd. Het vierde geval was via een transit in Libië gegaan en vertoonde een cutane vorm van difterie. Zijn vaccinatiestatus was onbekend.

## Antitoxinegebruik

In 2023 is de difterie-antitoxine drie keer toegediend, met name aan de hierboven beschreven cluster van drie broers. In juni 2023 heeft de Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie [een richtlijn voor het klinisch beheer van difterie](#) opgesteld.

## Antibioticaresistentie

Er is tijdens de Europese epidemie onder asielzoekers een ongebruikelijke resistentie van de *C. diphtheriae*-isolaten tegen courante, oraal of parenteraal toegediende antibiotica gemeld (1-4). In 2022 werden in België 2 stammen van *C. diphtheriae* vastgesteld die resistent waren tegen erythromycine. Er moet aandacht uitgaan naar de problematiek van de resistentie en systematisch worden overgegaan tot een antibiogram van deze stammen. De nieuwe kritische

concentraties gepubliceerd door EUCAST hebben tot gevolg dat bijna alle stammen nu “bij hoge dosering gevoelig” zijn voor penicilline (5).

## Implicaties voor de volksgezondheid

Het aantal gevallen van difterie in België is sterk gedaald sinds de invoering van de vaccinatie in 1959. Door de handhaving van [een hoge vaccinatiegraad](#) (> 90%) in alle regio's van het land blijft difterie vandaag een zeldzame ziekte in België. De ziekte is echter niet verdwenen en vaccinatie blijft essentieel voor de hele bevolking, inclusief asielzoekers en daklozen. We herhalen dat het vaccin bescherming biedt tegen de gevolgen van de difterietoxine maar de kolonisatie van de neuskeelholte niet belet. Bovendien heeft een Europese serosurveillancestudie aangetoond dat 58,9% van de personen tussen 40 en 59 jaar het niveau van 0,1 IU/ml specifieke IgG-antilichamen niet bereikt (6). Dit betekent dat deze personen wel tot op zekere hoogte beschermd zijn maar toch een booster nodig hebben.

Er zijn verschillende opmerkelijke epidemiologische trends vastgesteld in 2023.

1) De voortzetting van de epidemie van *C. diphtheriae*-infecties onder asielzoekers. De epidemie begon in 2022 en is in meerdere Europese landen waargenomen. De epidemie treft hoofdzakelijk jonge mannen uit Afghanistan, met een klinisch beeld van cutane difterie (1-4). Vooral asielzoekers lopen het risico op difterie door de vaak lagere vaccinatiegraad in hun land van herkomst, de slechte hygiënische omstandigheden tijdens hun migratie en de overbevolking in vluchtelingenkampen.

2) De omvang van de epidemie lijkt in 2023 te zijn afgenomen maar er is een nauwe opvolging nodig van de gevallen die opduiken bij daklozen die geen asielzoekers zijn maar ook een kwetsbare bevolkingsgroep vormen en voor wie de toegang tot de gezondheidszorg moeilijk is. Aangezien een relatief groot aantal asielzoekers geen opvangplaats heeft en op straat leeft, is de verspreiding van de ziekteverwekker onder andere daklozen waarschijnlijk. De onderdiagnose bij asielzoekers of daklozen is heel aannemelijk. De invoering van MALDI-TOF, de technologie die het mogelijk maakt om gemakkelijk (de verschillende soorten) corynebacteriën te identificeren, speelt, in combinatie met de hogere gevoeligheid van de laboratoria, waarschijnlijk ook een rol.

3) In de andere gevallen, die geen verband houden met deze epidemie, overheersten autochtone *C. ulcerans*-infecties, zoals voorgaande jaren, met een meerderheid van cutane vormen. De ziekteverwekker treedt vaker op bij 50-plussers. Deze zoönotische infectie kan onder meer afkomstig zijn van huisdieren zoals katten en honden die hetzij ziek, hetzij drager van de ziekteverwekker zijn (7). In Europa is het aantal gevallen met een *C. ulcerans*-infectie in de afgelopen 10 jaar gestegen van 11 gevallen in 2012 tot 41 gevallen in 2022 (slechts 8 landen meldde gevallen van *C. ulcerans* in 2022, Duitsland telde 21 gevallen) (8). Deze kwamen frequenter voor bij 65-plussers en bij mannen. Ook hier maakt de invoering van MALDI-TOF het wellicht mogelijk om meer gevallen vast te stellen.

De enige beschikbare behandeling tegen de systemische symptomen veroorzaakt door de toxine (indien een toxineproducerende kiem aanwezig is) is de equine difterie-antitoxine (DAT), die binnen de 48 uur na de eerste symptomen moet worden toegediend. Tussen 2019 en 2023 is deze 6 maal toegediend. De productie, de bevoorrading 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 de antitoxine beschikbaar en is contact met de regionale gezondheidsautoriteiten noodzakelijk om het te kunnen bekomen.



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

### Meer informatie

- Gevalsdefinitie (verdacht, waarschijnlijk of bevestigd geval van difterie): [ECDC](#)
- Internationale epidemiologie van difterie (endemische landen): [Yellow Book](#)
- Europese epidemiologie: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Nationaal Referentiecentrum: [NRC voor toxinogene corynebacteriën](#)
- Algemene informatie over difterie: [WHO, ECDC, richtlijn difterie \(Department zorg\)](#)
- Informatie over vaccinatie tegen difterie: [Hoge Gezondheidsraad](#)
- Informatie over de behandeling van difterie: [Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie](#)

Vermoedt u een geval van **DIFTERIE**?

Brussel: [Klik hier](#)

Wallonië: [Klik hier](#)

Vlaanderen: [Klik hier](#)

## Referenties

1. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Available on: <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. *Eurosurveillance*, 27(44). <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.44.2200811>.
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*. 2022 Nov 17 ;27(46):2200849. Available on: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200849>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly Communicable Disease Threats Report, Week 2, 7 - 13 January 2024. Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-2-2024.pdf>
5. Eucast: Breakpoints and methods for *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* available. 27.10.2022. Available on: [https://www.eucast.org/eucast\\_news/news\\_singleview?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=510&cHash=870956d8fb98979f9bd23167e1a7dba6](https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=510&cHash=870956d8fb98979f9bd23167e1a7dba6)
6. Berbers G, van Gageldonk P, Kassteele 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 [cited 2023 May 15];12(1):2871. Available on: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23114-y>
7. 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 on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313654/>
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Stockholm: ECDC; 2022. Available on: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
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 on: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/256246>

Het project wordt financieel ondersteund door:

