

Algemeen medische informatie

Aandoeningen van de farynx: difterie

Het ligt in de bedoeling om in enkele afleveringen van deze rubriek aandacht te besteden aan aandoeningen van de farynx ofwel de keelholte. Na difterie zullen onder andere kinkhoest, epiglottitis en tonsillitis/adenoiditis de revue passeren. De tandarts en de mondhygiënist hebben immers, gezien hun werkgebied, veel te maken met de farynx, een portaal met vele in- en uitgangen. We vinden er de verbinding met de oesofagus (slokdarm), epiglottis (strotklepje) en larynx (strottenhoofd en luchtpijp), de neusholte en beide buizen van Eustachius. Hier vindt vaak de (eerste) confrontatie met ziekteverwekkers plaats en hier ligt ook de eerste verdedigingslinie.

Traditioneel behoort dit terrein vooral tot de keel-, neus- en oorheelkunde maar ook internist, chirurg, kinderarts, immunoloog, microbioloog en allergoloog kunnen betrokken zijn bij aandoeningen in en rond de farynx.

Een schrikbeeld

Gezondheid wordt vaak pas ten volle gewaardeerd wanneer ziekte ingetreden is. En onze collectieve gezondheid, 'volksgezondheid' geheten, appreciëren we pas volledig wanneer de vanzelfsprekendheid ervan wegvalt. Die laatste ervaring is ons de laatste vijftig jaar nagenoeg bespaard gebleven; maar er zijn streken waar allerlei ziekten die geëlimineerd heetten te zijn weer volop woeden. Zo is in de voormalige Sovjetunie difterie teruggekeerd.¹

Difterie is voor de meesten van ons een neutraal woord geworden. Maar nog menig oudere moeder heeft nare associaties met dit begrip. Doorwaakte nachten, levend tussen vrees en hoop, het verlies van een kind of het ternauwernood overleven, gevolgd door een moeizame periode van herstel, dat is difterie. Pas toen eind jaren veertig de vaccinaties aanvingen en begin jaren vijftig vaccinatie tegen difterie het eerste nieuwe element in het Rijksvaccinatieprogramma werd (naast de allang bestaande pokkenvaccinatie), kon de ziekte een uitzondering worden. De laatste twintig jaar is er nauwelijks difterie in Nederland voorgekomen.

De ziekte wordt gekenmerkt door benauwdheid en eigenaardige hoest (kroepoest). Om de ademhaling te verlichten werden vroeger stoomketeltjes (kroepketeltjes) gebruikt die in een tent rond de zieke de lucht vochtig hielden. De inspiratoire stridor kon zo levensbedreigend zijn dat overgegaan werd tot tracheotomie, difterie was traditioneel altijd één van de hoofdindicaties hiervoor.

Ziektebeeld en verwekker

De benauwdheid wordt veroorzaakt door pseudomembranen, 'pseudo' omdat het hier geen anatomische structuur betreft.^{1,2} Ze bestaan uit een taaie massa van eiwitrijk exsudaat en leukocyten, gevormd bij de beschadiging van het weefsel in en rond de farynx door het difterietoxine. Dit exotoxine, dus uitgescheiden door levende bacteriën, kan ook leiden tot ernstige, zelfs dodelijke myocarditis of nierinsufficiëntie. Dit lijkt op de beruchte streptokokkeninfecties van weleer.

De verwekker, *Corynebacterium diphtheriae*, is niet stan-

daard uitgerust met het vermogen om difterietoxine te produceren. Alleen als difteriebacteriën geïnfecteerd zijn door een specifiek bacterievirus, een van de zogenoemde bacteriofagen, kunnen ze deze eigenschap ontwikkelen. Het virus wordt ingebouwd in het bacteriële DNA, waarna het kan blijven sluimeren als zogenoemde 'profaag'. Wanneer het faag-DNA 'aangeslagen' wordt, verandert de difteriebacterie in een gevaarlijk monster. Het is onduidelijk hoe en waarom de virulente vorm af en toe in epidemische golven optreedt, waarna weer avirulente stammen van *C. diphtheriae* de overhand nemen. Epidemiologische surveillance betreft dus niet de algemene verspreiding van difteriebacteriën, maar specifiek die van faag-geïnfecteerde.

Epidemiologie

Rond de eeuwwisseling telde men in Nederland jaarlijks duizenden gevallen van difterie, vooral onder kinderen. Naast de kroep kwam ook nog vrij veel huiddifterie voor, een aandoening die in ontwikkelingslanden nog steeds op de voorgrond staat. Kinderen daar ontwikkelen via die betrekkelijk milde aandoening een effectieve immuniteit. Geleidelijk aan verminderde de incidentie in West-Europese landen, niet door geneeskundige maatregelen maar gewoon door meer welvaart, verantwoord voeding, minder dicht opeen leven en betere (hoest- en nies-)hygiëne; hand in hand hiermee verdwenen huid-, wond- en navel difterie.

Eind jaren dertig werd Duitsland overvallen door een aanvallende difterie-epidemie; de oorzaak was onduidelijk.² Toen de Duitsers andere landen binnenvielen, breidde de epidemie zich daarheen uit; begin jaren veertig (toen de voedingstoestand nog goed was) bedroeg de incidentie tientallen per 100.000 inwoners in Nederland, Denemarken en Noorwegen, maar ook in het neutrale Zweden en Zwitserland. Duitsland zelf telde in 1943 een kwart miljoen patiënten. In het laatste oorlogsjaar was difterie de grootste plaag in West-Europa, met één miljoen gevallen en een sterfte van 5%.

Diverse oorzaken, maar toch wel vooral de zuigelingenvaccinatie tegen difterie, die eind jaren veertig en begin jaren vijftig in Europa algemeen werd, hebben ertoe geleid dat een huisarts in ons land tijdens een veertigjarige loopbaan hooguit een kans van 1 op 100 heeft om ooit een difteriegeval te zien.

Oost-Europese landen waren vanaf 1945 zeer voortvarend met algehele zuigelingenvaccinatie. Onder andere de voormalige Sovjet-Unie boekte grote successen; begin jaren tachtig was difterie nagenoeg verdwenen. De omwenteling bracht grote veranderingen; helaas betrof dat ook difterie. In 1995 waren er in Rusland meer dan vijftigduizend gevallen; bij een sterfte van enkele procenten betekent dat duizenden doden.

Oost-Europese epidemie

Er is een aantal oorzaken voor de spectaculaire toename van de incidentie van difterie in delen van het voormalige Oostblok.¹ De vaccinatieprogramma's werden in- en uitgevoerd door een autoritaire overheid die ook op andere terreinen

gehoorzaamheid afdwong. Na het wegvallen van die overheid wilden velen niet meer in het gareel lopen, ook al betrof het nuttige preventiemaatregelen. Geruchten deden de ronde dat de diverse vaccins niet of nauwelijks werkten (onwaar), dat er gevaarlijke bijwerkingen van te verwachten waren (eveneens onwaar), dat er stiekem extra componenten aan toegevoegd waren (onzin), dat je er wegens het gebruik van besmette naalden hepatitis en AIDS van kreeg (waarschijnlijk niet altijd onwaar).

Hoezeer de medische autoriteiten de bevolking ook bezwoeren de kinderen in te laten enten, in eigen en in algemeen belang, er was een calamiteit nodig om de discipline te herstellen. In 1994 bleek slechts iets meer dan 70% van de peuters in Moskou volledig gevaccineerd, de rest miste één of meer vaccinaties met ten minste één van de vaccins. Inmiddels is de situatie weer verbeterd, maar dat komt deels door de 'natuurlijke immunisatie' die door de epidemie is opgetreden. Ook buurlanden zoals Wit-Rusland en de Oekraïne hadden de plaag, maar niet zo extreem en ze kregen die eerder onder controle.

Groepsimmunitet

Een van de mooiste begrippen uit de infectieziekten-epidemiologie is de 'herd immunity' (groepsimmunitet). Dit is de bescherming van een individu met onvoldoende afweer tegen het krijgen van een bepaalde ziektekiem, doordat deze niet circuleert onder de hem omringende mensen. Nogal wat pathogenen kunnen zich namelijk niet handhaven in of op het lichaam van wie immuun werd, of dat nu via het natuurlijke ziekteproces of via vaccinatie gebeurde. De difteriebacterie is zo'n pathogeen. Dat verklaart waarom difterie vroeger in golven kwam; na zo'n immunisatiegolf duurde het weer een tijd voor de ziekte breed kon toeslaan. Het verklaart tevens waarom een hoge immuniteitsgraad in de bevolking verspreid voorkomende individuen beschermt: in heel arme landen ten gevolge van de vroege immunisatie door (huid)difterie en in welvarende landen door een zeer hoge vaccinatiegraad.

Hier zit wel een addertje in het gras. Als niet-geïmmuniseerde individuen op een kluitje bij elkaar wonen, kan introductie van een virulente kiem in zo'n gemeenschap een kettingreactie tot gevolg hebben. We hebben dit meermalen gezien bij epidemieën van poliomyelitis in Nederland bij religieuze gemeenschappen die vaccinatie afwijzen. Nu is dit fenomeen voor difterie gelukkig nog niet gezien en de kans dat leden van die groepen in contact met (Oost-Europese) verspreiders van virulente kiemen komen, is waarschijnlijk gering.

Bescherming en therapie

De eerste effectieve aanpak van difterie werd meer dan honderd jaar geleden ontwikkeld door Von Behring, die er in 1901 de Nobelprijs voor kreeg.¹ Hij wekte antistoffen op in paarden en diende het serum toe aan patiënten (passieve kunstmatige immunisatie); reconvalescentenserum wordt nog steeds gebruikt bij acute gevallen. Uiteraard betekenen ook de antibiotica belangrijke verbeteringen voor het therapeutisch arsenaal. In de loop van de eeuw werd het toxine, door formaldehyde verzwakt, gebruikt voor actieve immunisatie. Dit is nog steeds de basis van het vaccin; merkwaardigerwijs voorkomt

het zelfs kolonisatie door *C.diphtheriae* die niet faag-geïnfec-teerd is, dus ook geen toxine kan maken. De antitoxine-immuniteit berust op antistoffen van de IgG-klasse.

De eerste vaccinatie plus twee boosters krijgen zuigelingen op de leeftijd van drie, vier en vijf maanden; dan volgen nog twee boosters, op vier- en negenjarige leeftijd. Men wil individueel ten minste een titer van 0,1 Internationale Eenheden (IE) per milliliter bloed bereiken, hetgeen volledige bescherming biedt. Het blijkt echter dat individuen met titers tussen 0,01 en 0,1 IE bij blootstelling zelden difterie krijgen, en dan nog in milde (subklinische) vorm. Sterker nog, zelfs titers lager dan 0,01 IE/ml schijnen partiële bescherming te kunnen bieden.

In ieder geval blijkt de partiële immuniteit van rond de 0,01 tot 0,1 IE voor een goed functionerende groepsimmunitet te zorgen, zoals de situatie in West-Europa laat zien. Want een optimale individuele immuniteit is niet algemeen.

Immuniteitsgraad

Van de zuigelingen wordt 96% tegen difterie ingeënt; er is dus al een minderheid van 8.000 niet-beschermde kinderen per jaar, meer dan 150.000 onder 0-19-jarigen. Indien deze verspreid wonen, geeft dit geen groot probleem. Maar de nog steeds toenemende vergrijzing is wel problematisch. Want of ouderen nu 'natuurlijk' geïmmuniseerd zijn, bijvoorbeeld in de jaren dertig en veertig, of dat zij ooit een vaccinatie op oudere leeftijd ondergingen, in veel gevallen zullen hun antistoffen niet op peil zijn. Dat kan alleen door natuurlijke (hernieuwde) kennismaking (liever niet) of door een boostervaccinatie. Het percentage partieel of geheel niet-beschermde personen is veel hoger dan 50% in de cohorten die geboren zijn vóór het begin van de jaren vijftig.² En zelfs de leeftijdsgroepen van na 1950 en vóór 1970 hebben inmiddels een weggezakte immuniteit. De vaccinatie van dienstplichtigen daalde met hun aantallen en is nu verdwenen.

Toch heeft de Gezondheidsraad in zijn rapport van 17 oktober 1996 niet aangedrongen op algehele (her)vaccinatie van oudere leeftijdsgroepen; dit mede gezien de kennelijk goede groepsimmunitet in West-Europa.² Wel wordt aangedrongen op primovaccinatie of booster voor hen die naar endemische gebieden gaan of contact hebben met mensen van daar. Bij die laatste denkt de Raad onder anderen aan hen die (professioneel) in nauw contact komen met inreizenden uit die streken, zoals vluchtelingen en asielzoekers of met groepen als zwervers en dak- en thuislozen. Tandartsen en mondhygiënisten moeten beseffen dat zij aldus af en toe blootstaan aan druppelinfecties. Om goed beschermd te zijn, dient de laatste difterievaccinatie niet te lang geleden te zijn; het is veilig een termijn van tien jaar aan te houden.

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Literatuur

- 1 Recente jaargangen van Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) van de Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, VS) en het Infectieziektenbulletin (RIVM, Bilthoven).
- 2 Bol P. Gezondheidsraad/Commissie Difterie. Bescherming tegen difterie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996 (publicatie nr 1996/14). Te bestellen: 070-340 7520.