

Difterie: een uitgestorven ziekte of een reden tot revaccinatie?

Z. ZYLICZ, CO-ASSISTENT, M. J. L. DE JONGSTE, ARTS-ASSISTENT, EN DR. A. F. CASPARIE, INTERNIST

Difterie is in de afgelopen decennia in Nederland een zeldzame ziekte geworden. Sedert 1970 zijn nog slechts 7 gevallen aangegeven. Hieruit zou de conclusie kunnen worden getrokken dat de ziekte in ons land is uitgeroeid en alleen nog voorkomt door import bij niet-gevaccineerden.

Enkele maanden geleden behandelden wij een patiënte bij wie wij hebben gemeend de diagnose difterie te moeten stellen. Haar ziektegeschiedenis was voor ons aanleiding om na te gaan hoe groot de kans is in Nederland difterie op te lopen en welke rol de vaccinatie op kinderleeftijd speelt bij de bescherming tegen de ziekte.

Eind december 1979 werd in ons ziekenhuis een 54-jarige vrouw opgenomen met een sedert vijf dagen bestaande keelontsteking, die onvoldoende verbeterde op behandeling met amoxicilline. De in consult gevraagde KNO-arts, collega A. F. GIMBRÈRE¹, meende op grond van de necrotiserende pharyngitis de diagnose difterie te moeten overwegen, waarbij de kenmerkende zoete geur zeer wel kon passen. Patiënte had vijf dagen voor het uitbreken van de ziekte een groot familiefeest meegemaakt, waarbij ook verschillende familieleden uit het Duitse Ruhrgebied aanwezig waren. Gezien de incubatietijd kan de besmetting tijdens deze contacten hebben plaatsgevonden. Omdat patiënte reeds vijf dagen ziek was, werd geen antitoxine meer gegeven. De antibiotische behandeling werd voortgezet en de lokale keelklachten verdwenen binnen enkele dagen. De keeluitstrijk op *Corynebacterium diphtheriae* bleef bij herhaling negatief. De titers van antistoffen tegen de difterie-toxine waren op de 15e en 30e ziektedag zeer hoog (resp. >25,6 en 64,0 AE/ml, Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven).

In de loop van de volgende weken ontwikkelde zich het complete klinische beeld met neuropathie en verschijnselen die pasten bij een myocarditis. Het ECG bij opname toonde in alle afleidingen ST-T-afwijkingen met een verlengde QT_c. Vanaf de tiende dag kreeg patiënte aanvallen van een benauwd gevoel op de borst met hartkloppingen. Het ECG toonde gedurende de volgende drie weken veel supraventriculaire extrasystolen met perioden met een normaal ritme. Tijdens het verblijf in het ziekenhuis bleven verder wel wisselende ST-T-afwijkingen met een verlengde QT_c bestaan, maar aritmieën werden niet meer waargenomen. Op de vierde dag na opname ontstonden progressieve

slikklachten waarbij het eten door de neus weer terugkwam. Zij kreeg een afonie die na drie weken weer verdween. Haar nasale spraak bleef zij nog twee maanden houden. Tevens trad een ernstige krachtvermindering met spierverval op van armen en benen terwijl ook de sensibiliteit gestoord leek. De sensibiliteitsstoornis is niet geobjectiveerd en mogelijk was de ernstige cachexie hier mede debet aan. De polyneuropathie werd bevestigd door de bevinding van vertraagde geleidingsnelheden van de motorische vezels. Gedurende tien weken moest patiënte door middel van een neus-maagsonde worden gevoed. Pas drie maanden na de eerste ziekteverschijnselen begon de perifere neuropathie zich langzaam te herstellen en kon patiënte weer worden gemobiliseerd. Na een opnameduur van ruim vier maanden werd patiënte voor verdere revalidatie naar een verpleegtehuis overgeplaatst, waar zij volledig herstelde.

Hoewel de diagnose difterie bacteriologisch niet bevestigd is, menen wij op grond van de klinische verschijnselen en het ziektebeloop alsmede op grond van de antistoftiters tegen difterie-toxine toch de diagnose difterie te moeten stellen. De zeer hoge titers die bij onze patiënte gevonden werden, kunnen wijzen op een (herhaalde) actieve immunisatie, maar zouden ook kunnen passen bij een difterie-infectie na een actieve immunisatie. Onze patiënte was, voor zover zij wist, niet gevaccineerd.

Difterie is een ernstige ziekte met nog steeds een letaliteit van 10% (DOBIE en TOBEY 1979). Vroegtijdige herkenning van dit nu zeldzaam geworden ziektebeeld is dan ook van het grootste belang om op tijd antitoxine te kunnen geven en door isolering verdere uitbreiding te voorkomen. De doodsoorzaak is meestal aritmie bij myocarditis of pulmonale insufficiëntie door uitbreiding van het difteriemembraan. De polyneuropathie die in het ziektebeloop kan optreden, blijkt altijd volledig te genezen. Van de myocarditis kunnen restverschijnselen zoals geleidingsstoornissen en ECG-afwijkingen overblijven.

In een Commentaar in dit tijdschrift in 1965 werd gesteld dat ook in de ons omringende landen difterie nauwelijks meer voorkomt. De ervaring in de afgelopen jaren heeft ons echter anders geleerd. Zo zijn bijvoorbeeld in Duitsland (WINDORFER 1977) en Engeland (SIMMONS e.a. 1980) nog verschillende, weliswaar beperkte, epidemieën beschreven. Men wijt het voorkomen van de ziekte in deze landen aan de lage immuniteitsgraad van de bevolking; 70-90% van de

Afdeling Inwendige Geneeskunde, Ziekenhuis De Weezenlanden te Zwolle.

¹Omdat patiënte door een groot aantal artsen in teamverband is behandeld menen wij geen verdere namen te moeten vermelden.

bevolking dient geïmmuniseerd te zijn om verdere verspreiding van de ziekte tegen te gaan. WINKLER vermeldde in 1971 dat sedert 1954 90% van de medische studenten in de leeftijdsgroep van 21-23 jaar actueel immuun was, gemeten met de Schickreactie. In de beschreven epidemieën blijken echter ook geïmmuniseerden de ziekte te kunnen krijgen.

Difterievaccinatie geschiedt tegen de schadelijke toxine en niet tegen de bacterie zelf. Dat difterie in de afgelopen jaren minder voorkomt, zou dus ook kunnen samenhangen met een verandering in eigenschappen van de bacterie. De situatie kan zich echter weer wijzigen en hoe zit het dan met onze bescherming tegen de toxine? De bescherming na vaccinatie daalt na een aantal jaren waarbij de Schickreactie positief wordt. Met het verdwijnen van de difteriebacterie uit onze omgeving treden nu geen natuurlijke boosterreacties meer op. DOBIE en TOBEY (1979) stellen dat 10 jaar na de vaccinatie de bescherming onvoldoende is geworden. Zo is een situatie ontstaan

waarbij de bevolking bij een ontbreken van deze revaccinatie toenemend gevoelig zal worden voor een virulente toxine-producerende difteriebacterie. Import uit landen waar de difteriebacterie nog veelvuldig voorkomt, of een verandering in de eigenschappen van de bacterie, kunnen ook in ons land dan epidemieën veroorzaken. De hier beschreven ervaring wettigt de vraag of revaccinatie toch niet wenselijk zou zijn.

LITERATUUR

- Commentaar (1965) *Ned. T. Geneesk.* 109, 1769.
DOBIE, R. A. en D. N. TOBEY (1979) *J. Amer. med. Ass.* 242, 2197.
SIMMONS, L. E., J. D. ABBOTT, A. ELIZABETH JONES e.a. (1980) *Lancet* I, 304.
WINDORFER, A. (1977) *Dtsch. med. Wschr.* 102, 1747.
WINKLER, K. D. (1971) *Ned. T. Geneesk.* 115, 2202.

Juni 1980

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Verdient domperidon als zogdrijvend middel de voorkeur boven metoclopramide, gelet op de werking bij de zuigeling?

Vraag 42. Theoretisch is het mogelijk lactatiestimulering te verkrijgen met domperidon. Bij volwassenen zou dit middel de bloed-hersenbarrière niet passeren, en aldus voordelen hebben boven een middel zoals metoclopramide.

Wat zijn de consequenties voor het kind en diens bloed-hersenbarrière?

Antwoord. Domperidon (Motilium) is een chemisch en farmacologisch met metoclopramide (Primperan) verwante, van de fenothiazinen afgeleide verbinding. Het middel verschilt van metoclopramide door een sterkere polariteit en oplosbaarheid in water, waarmee samenhangt een sterkere binding aan serumalbumine en een geringere penetratie in hersenweefsel. De verhouding tussen de concentraties in hersenen en in plasma bedraagt bij de rat ca. 1:6 voor domperidon en 1:3 voor metoclopramide. Van geen van beide stoffen is bekend hoe hoog de liquorconcentraties bij de mens zijn. Het prolactineverhogend vermogen van beide pharmaca is ongeveer gelijk.

In een preliminair open, doch gerandomiseerd, onderzoek bij 20 kraamvrouwen bleek het lactatiebevorderend effect van metoclopramide niet beter te zijn dan dat van placebo (LEWIS e.a. 1980). Hoewel de concentratie in melk hoger was dan die in plasma (resp. 126 en 68 ng/ml 2 uur na het innemen) kon berekend worden dat het kind hierdoor per dag hooguit $130 \mu\text{g} = 45 \mu\text{g}/\text{kg}$ naar binnen kreeg, een subtherapeutische dosis. Bij de kinderen leidde deze

geringe hoeveelheid niet tot verschijnselen. De officiële kinderdosis van metoclopramide voor de leeftijdsgroep 0-3 jaar bedraagt 1,5 tot 3 mg per dag, voor domperidon 0,9 tot 1,2 mg/kg. Gegevens over de domperidonconcentratie in moedermelk ontbreken.

Extrapyramidale bijwerkingen van therapeutische doses van metoclopramide komen bij kinderen vaak voor (SCHWARTZ e.a. 1979), waarschijnlijk doordat bij hen de liquorbarrière gemakkelijker voor pharmaca doorgankelijk is. Slechts in één van de drie publikaties over de toepassing van domperidon als braakremmend middel bij zuigelingen (DE LOORE e.a. 1979) wordt iets over bijwerkingen meegedeeld; bij de onderzochte kinderen werden geen extrapyramidale bijwerkingen waargenomen. Op grond van deze gegevens lijkt het onwaarschijnlijk dat een zuigeling schade zou kunnen ondervinden door een behandeling van de moeder met domperidon.

Literatuur: LEWIS, P. J., C. DEVENISH en C. KAHN (1980) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 9, 17. — LOORE, I. DE, H. VAN RAVENSTEYN en L. AMERYCKX (1979) *Postgrad. med. J.* 55, Suppl. 1, 40. — SCHWARTZ, D., K. E. VON MÜHLENDAHL en E. G. KRIENKE (1979) *Dtsch. med. Wschr.* 104, 364.

Welke vorm van periodiek onderzoek op bronchuscarcinoom verdient uit een oogpunt van stralenbelasting en kosten de voorkeur?

Vraag 43. Als adviseur van een bedrijf wordt mijn mening gevraagd over het periodieke onderzoek van werknemers van ongeveer 36 tot 60 jaar ter wille van vroege dia-