



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – BRUCELLOSE

Basistekst: LCI oktober 2007, laatst gewijzigd februari 2009

Vlaamse versie: 01.2024

VERSIEBEHEER

Juli 2018: bijvoegen van link naar CDC richtlijn voor beleid bij vermoeden van laboratoriuminfectie (contactopsporing).

Januari 2024: actualisering van gevalsdefinitie volgens ECDC met toevoeging van labogerelateerde gevallen en verwijdering van waarschijnlijke labocriteria.

INHOUD

VERSIEBEHEER	2
1 ALGEMEEN	5
2 ZIEKTE	5
2.1 Verwekker	5
2.2 Pathogenese	5
2.3 Incubatieperiode	5
2.4 Ziekteverschijnselen	5
2.5 Verhoogde kans op ernstig beloop	6
2.6 Immuniteit	6
3 DIAGNOSTIEK	6
3.1 Microbiologische diagnostiek	7
3.2 Overige diagnostiek	8
4 BESMETTING	8
4.1 Reservoir	8
4.2 Besmettingsweg	8
4.3 Besmettelijke periode	9
4.4 Besmettelijkheid	9
5 DESINFECTIE	9
(zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)	9
6 VERSPREIDING	9
6.1 Risicogroepen	9
6.2 Verspreiding in de wereld	10
6.3 Voorkomen in België	10
7 BEHANDELING	11
8 PRIMAIRE PREVENTIE	11
8.1 Immunisatie	11
8.2 Algemene preventieve maatregelen	11
9 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	12
9.1 Bronopsporing	12
9.2 Contactonderzoek	12
9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	12
9.4 Profylaxe	12
9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf	12

10	OVERIGE ACTIVITEITEN	13
10.1	Meldingsplicht	13
10.2	Inschakelen van andere instanties	13
10.3	Andere richtlijnen	13
10.4	beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	13
10.5	Literatuur	13
10.5.1	Referenties LCI basistekst Nederland	13
10.5.2	Referenties bij Vlaamse wijzigingen	15

1 ALGEMEEN

Brucellose is een zoönose, veroorzaakt door bacteriën van het geslacht *Brucella*, die in Nederland en Vlaanderen sporadisch en bijna uitsluitend als importziekte voorkomt. *Brucella* species worden vaak vermeld bij mogelijke agentia voor bioterrorisme. (7) De ziekte is voor het eerst beschreven in 1861 door Marston, die op Malta verantwoordelijk was voor de gewonden en zieken van de Krimoorlog. De verwekker van brucellose is in 1887, eveneens op Malta, voor het eerst geïsoleerd door Bruce. Pas in 1907 kon Zammit aannemelijk maken dat de Maltese geiten het lokale dierlijke reservoir vormden. Hij slaagde er korte tijd later in om bacteriën uit het bloed en de melk van ogenschijnlijk gezonde geiten te isoleren. De Deense arts Bang isoleerde in 1895 de verwekker uit de placenta van koeien die aan infectieuze abortus leden. *Brucella canis* is pas bekend sinds 1966 toen de bacterie een uitbraak van abortus veroorzaakte in een kennel met beagles.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Brucella ssp. zijn kleine, facultatief intracellulaire gramnegatieve coccobacillen zonder kapsel, sporen of flagellen. Van de zes bekende *Brucella*-species zijn er vier pathogeen voor de mens. Dit zijn, in de volgorde van afnemend ziekteverwekkend vermogen voor de mens, *Brucella melitensis* (Maltakoorts of brucellose mediterrane), *Brucella suis* (varkensbrucellose), *Brucella abortus* (veroorzaker van de ziekte van Bang) en *Brucella canis* (hondenbrucellose). De eerste drie organismen in dit rijtje kunnen verder in biovars worden onderverdeeld. *Brucella ovis* (schaap) is uitsluitend van veterinaire belang en *Brucella neotomae* is alleen bij een wilde knaagdiersoort aangetroffen. (Hoo97) *Brucella*-stammen van mariene zoogdieren, die door sommige auteurs als aparte species worden beschouwd (*B. maris*, *B. pinnipedae* of *cetaceae*), hebben incidenteel humane infecties veroorzaakt. (Soh03)

2.2 PATHOGENESE

Na binnendringen van het lichaam wordt de bacterie gefagocyteerd door granulocyten en macrofagen. Het micro-organisme is echter in staat om de fusie tussen fagosoom en lysosoom te voorkomen waardoor het intracellulair kan overleven en zich kan vermenigvuldigen in cellen van het reticulo-endotheliale systeem (waaronder de milt). De bacteriën kunnen ook repliceren in nieren, lever of gewrichten, met gelokaliseerde of systemische infectie als gevolg. Extracellulaire vermenigvuldiging kan leiden tot granuloomvorming, speciaal in de lever en de milt.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 1 week tot 6 à 7 maanden (meestal 1 tot 2 maanden).

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Het klinische spectrum van humane brucellose varieert van subklinisch via acuut tot chronisch.

Hoewel de ziekte acuut kan beginnen, is het begin meestal sluipend en wordt gekarakteriseerd door geringe koorts zonder lokale symptomen. Er is soms sprake van een typisch golvend temperatuurverloop (febris undulans), maar de koorts is vaak onregelmatig en onvoorspelbaar. (Gan65) De koorts gaat

vergezeld met hoofdpijn, malaise, moeheid, zweten en artralgieën. De gewrichtsklachten kunnen in principe ieder gewricht betreffen maar sacro-iliitis en spondylitis komen het meeste voor. *Brucellae* kunnen in het begin ieder orgaansysteem aantasten.

Indien niet herkend is het beloop doorgaans chronisch en gaat gepaard met gebrek aan eetlust en gewichtsverlies. Bij lichamelijk onderzoek vindt men bij een deel van de patiënten lymfadenopathie en/of hepatosplenomegalie.

Ondanks behandeling treedt in 5-10% van de gevallen een relapse van de ziekte op. Dit wordt doorgaans niet veroorzaakt door resistentie tegen de gebruikte antibiotica. *Brucellae* kunnen ondanks antibiotische therapie overleven in mononucleaire fagocyten.

Complicaties zijn onder meer bacteriële endocarditis, nefritis, meningo-encefalitis, osteomyelitis en orchitis. De letaliteit bedraagt <1% en is vooral geassocieerd met het ontstaan van bacteriële endocarditis. In niet-enzoötische gebieden verloopt de infectie mogelijk ernstiger door doctor's delay: bij de 31 gevallen van brucellose die in 2002 en 2003 in Duitsland werden gemeld werden vaker complicaties gevonden dan bij patiënten met brucellose in enzoötische gebieden, waarschijnlijk als gevolg van een trager verlopende diagnostiek doordat de ziekte laag in de differentiaaldiagnose staat. (Dah05)

Een op brucellose gelijkend ziektebeeld is ook mogelijk na blootstelling aan levend verzwakt *Brucella*-vaccin (dat wordt toegepast bij dieren). Bij 26 gevallen van blootstelling aan RB51-vaccin (prikaccident, vaccin op conjunctiva of in wondje) traden bij ongeveer driekwart van de gevallen één of meer systemische klachten op. (Ash04)

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Hierover is vrijwel niets bekend. Brucellose heeft ook bij voorheen gezonde personen een buitengewoon variabel ziekteverloop. Er zijn geen aanwijzingen dat brucellose bij een zwangere vrouw ernstiger verloopt. Er bestaat echter wel een verhoogde kans op een spontane abortus, vooral in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. (Kha01)

2.6 IMMUNITEIT

Immuniteit berust voornamelijk op de opgebouwde cellulaire respons, maar antistoffen in het serum geven ook enige bescherming tegen re-infectie. In geval van infectie ontstaat eerst een IgM-respons, spoedig gevolgd door een toename van het serum-IgG. IgM kan gedurende enkele maanden na het begin van de infectie aantoonbaar blijven. Langdurig hoge IgG-titers of een nieuwe stijging kunnen wijzen op een chronische infectie of op een relapse.

3 DIAGNOSTIEK

De klachten van brucellose zijn niet specifiek. Daarom is het belangrijk om bij patiënten met atypische klachten en langdurige koorts (of golvend koortspatroon) een gedetailleerde anamnese af te nemen.

Hierbij wordt aangeraden om te vragen naar:

- bezoek aan endemische gebieden
- consumeren van ongepasteuriseerde zuivelproducten
- contact met boerderijdieren
- beroep

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Diagnostiek van brucellose steunt op drie pijlers: (1) serologie, (2) isolatie van de bacterie en (3) PCR.

Serologie

Brucella-infecties worden over het algemeen met serologisch onderzoek vastgesteld. Antistoffen tegen *Brucella*-kunnen aangetoond worden d.m.v. verschillende methodes (ELISA, seroagglutinaties van Wright (SAT), klassieke Rose Bengal kaarttest). Vals positieve resultaten door kruisreacties met andere pathogenen (*Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* O9, ...) komen voor bij alle methodes. In België wordt de Rose Bengal test meestal gebruikt (voor detectie van IgM-IgG-IgA) in combinatie met SAT (IgM-IgG) en ELISA (IgG).

Seroconversie voor IgM treedt meestal binnen één week na de infectie op (piek na vier weken) en voor IgG vanaf de tweede week na infectie. (Sisirak10) De diagnose brucellose wordt gesteld op basis van een $\geq$ viervoudige titerstijging of een éénmalig hoge ($\geq 1:160$) -titer. De sensitiviteit van serologisch onderzoek is over het algemeen $> 80\%$, afhankelijk van de gebruikte test. Enkel een IgM ELISA heeft een lagere sensitiviteit (60%). (Gomez08) De specificiteit van de ELISA is groter dan van de agglutinatietest (Mantur10).

Isolatie van de bacterie

De isolatie van *Brucella spp* uit bloed of beenmerg laat toe om met zekerheid de diagnose te bevestigen. In een studie bij 50 patiënten met bewezen brucellose (zonder voorafgaande behandeling) waren de bloed- en de beenmergkweken bij respectievelijk 70% en 92% van de patiënten positief. (Gotuzzo 86) *Brucella*-kweken hebben echter een lange incubatietijd nodig en patiënten hebben vaak al antibiotica gebruikt, waardoor de sensitiviteit van de test veel lager is. Omdat *Brucella spp.* het reticulo-endotheliale systeem infecteren moet voor isolatie van de bacterie bloed of beenmerg worden ingezonden. Later in het ziektebeloop kan de bacterie ook geïsoleerd worden uit lymfeklieren, lever of andere organen.

Omdat *Brucella spp.* laboratoriuminfecties bij personeel kunnen veroorzaken, moet verwerking van patiëntenmateriaal bij voorkeur onder BSL-3-omstandigheden plaatsvinden.

In België is het aangewezen om stalen voor kweek naar het NRC te verzenden, met expliciete melding van de verdenking op brucellose. Voorafgaandelijk contact nemen met het NRC laat toe om de correcte instructies te geven voor het versturen van het staal volgens strikte veiligheidseisen.

Moleculaire diagnostiek

Het NRC beschikt ook over een PCR. Deze PCR is beschikbaar voor mogelijke *Brucella spp.*-stammen, maar kan ook worden toegepast op beenmerg, bloed en andere klinische materialen.

Referentielaboratorium:

Sciensano (voorheen CODA – CERVA)
Groeselenberg 99
1180 Ukkel
T 02 379 04 40

https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/brucella_spp/default.aspx

3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Niet van toepassing.

4 BESMETTING

4.1 RESERVOIR

Brucella-species hebben een relatieve voorkeur voor bepaalde diersoorten. Behalve bij huisdieren komen *Brucella*-infecties ook bij in het wild levende dieren voor.

B. abortus komt voor bij runderen en andere (wilde) herkauwers, zoals kamelen, bizonen en elanden. Na contact met geïnfecteerde runderen kunnen andere diersoorten worden geïnfecteerd, zoals paarden, varkens en honden.

B. melitensis wordt vooral bij schapen en geiten gevonden, maar kan soms voorkomen bij runderen en varkens. Kamelen en alpaca's kunnen een bron van infectie voor de mens vormen. Bij honden wordt *B. melitensis* soms aangetroffen. Het gastheerbereik van *B. melitensis* is beperkter dan dat van *B. abortus* of *B. suis*.

B. suis biovar 1 en 3 komen bij (wilde) varkens voor. Soms worden runderen, paarden en honden geïnfecteerd. De voor mensen minder pathogene variant *B. suis* biovar 2 komt in Europa voor bij (wilde) varkens en hazen. *B. suis* biovar 4 kan worden gevonden bij rendieren, kariboes en wilde hondachtigen, maar niet bij varkens. De risico's voor de mens door brucellose bij wilde dieren zijn, met uitzondering van jagers, beperkt (God02).

B. canis komt in sommige landen bij honden voor (Sel10).

Brucellose bij zoogdieren (en in het bijzonder bij boerderijdieren) is een meldingsplichtige dierziekte. Brucellose bij boerderijdieren moet op grond van EU- wetgeving bestreden worden. In de Europese Unie is brucellose in de zuidelijke lidstaten enzoötisch. Het betreft vooral *B. melitensis* en in mindere mate *B. abortus*. Import van geïnfecteerde dieren vormt het grootste risico voor de introductie van brucellose. Daarnaast kan, alhoewel waarschijnlijk van ondergeschikt belang in Vlaanderen, introductie via de wilde fauna een rol spelen. Voor het internationale handelsverkeer met boerderijdieren zijn op certificering gebaseerde veterinaire waarborgen van kracht die moeten voorkomen dat brucellose vanuit *Brucella*-enzoëtische gebieden wordt geïntroduceerd. *Brucella*-infecties bij drachtige dieren worden gekenmerkt door abortus, doodgeboren of niet levensvatbare jongen, retentie van de placenta en baarmoederontstekingen. Bij mannelijke dieren kunnen ontstekingen van de testes optreden.

4.2 BESMETTINGSWEG

De bacterie komt in het lichaam door de beschadigde huid, via slijmvliezen (bijvoorbeeld de conjunctiva), via de orale weg of via de luchtwegen. (7) De mens raakt meestal besmet door contact met besmette dieren, het drinken van rauwe melk, de consumptie van producten die van ongepasteuriseerde melk zijn gemaakt (zachte kazen) of onvoldoende doorbakken dierlijke producten. Ook door contact met geaborteerde foetussen of met placenta's van geïnfecteerd vee kunnen bacteriën overgebracht worden. Alle *Brucella*-species kunnen gemakkelijk een laboratoriuminfectie veroorzaken, voornamelijk door besmetting via aerosolen van culturen die niet in een veiligheidskast zijn bewerkt. (Kui02)

Hoewel mensen met een *Brucella*-infectie theoretisch besmettelijk kunnen zijn voor anderen is overdracht van mens op mens in de praktijk buitengewoon zeldzaam (in de literatuur zijn slechts enkele case-reports te vinden) (8):

- > Er zijn - schaarse - aanwijzingen dat overdracht via seksueel contact mogelijk is. (Rub91, Wya96)

- > In twee gevallen is een infectie beschreven bij personen bij wie de eigen partner een *B. melitensis*-infectie had; in beide gevallen kon geen enkele andere mogelijke bron worden geïdentificeerd. (Rub91)
- > Ten minste éénmaal is overdracht via borstvoeding aannemelijk gemaakt. (Lub88)
- > Overdracht is ook mogelijk via bloedtransfusie of weefseltransplantatie. (Eco76, Ert00)

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Over de besmettelijke periode bij de mens is niets bekend. Overdracht van mens op mens is zeer zeldzaam. (8)

Dieren kunnen latent geïnfecteerd zijn en pas bij een volgende dracht bacteriën uitscheiden. De meeste runderen en geiten blijven persisterend (intermitterend) uitscheiden via melk. Uitscheiding van *Brucellae* species kan ook optreden zonder dat abortus heeft plaatsgevonden.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Brucella kan tot 6 weken in stof en tot 10 weken in grond en water overleven. (Fra97) De bacterie is gevoelig voor de meeste desinfectantia en voor verhitte.

5 Desinfectie

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

6 VERSPREIDING

6.1 RISICOGROEPEN

Brucellose kan op iedere leeftijd voorkomen; de ziekte komt echter vaker voor bij mannen in de leeftijdsgroep 20-60 jaar, wat te maken heeft met blootstelling via het werk. In een niet-endemisch gebied is consumptie van niet-gepasteuriseerde melk of kaas uit endemische gebieden de meest voorkomende bron van blootstelling. De infectie komt dan even vaak voor bij mannen als vrouwen. (Dah05) In enzoötische gebieden waar *B. melitensis* de meest voorkomende soort is wordt tot 40% van de humane gevallen gevonden bij kinderen van minder dan 15 jaar oud.

In Vlaanderen zijn risicogroepen:

- > Reizigers naar enzoötische gebieden die de maatregelen op het gebied van de voedselhygiëne onvoldoende in acht nemen of in contact komen met vruchtwater, placenta's of rauwe melk(producten) van geïnfecteerde dieren. (Ove97) Het is niet uitgesloten dat overdracht kan plaatsvinden door minder intensief contact met dieren.
- > Personen afkomstig uit enzoötische gebieden.
- > Hoewel personen met een hivinfectie theoretisch een verhoogd risico lopen is brucellose, ook in enzoötisch gebied, bij hen slechts weinig beschreven. (Mor98)

Arbeidsgerelateerde risicogroepen in Vlaanderen zijn laboratoriumpersoneel en werknemers die in contact komen met mogelijk besmette dieren uit het buitenland. (Pap06)

- > Laboratoriumpersoneel
Brucellose is wereldwijd een van de meest voorkomende arbeidsgerelateerde infectieziekten in laboratoria. (Yag05, Dah05, Rob04) Blootstelling aan brucellose kan plaatsvinden in alle laboratoria voor medische microbiologie, zoals onderzoekslaboratoria voor dierlijke of humane producten waar gericht onderzoek plaatsvindt naar brucellose, maar ook in een algemeen ziekenhuislaboratorium waar de ziekteverwekker van te voren niet bekend is. De meeste gevallen van arbeidsgerelateerde brucellose zijn opgelopen in ziekenhuislaboratoria. (Yag05) Blootstelling is vaak het gevolg van onveilige laboratoriumwerkzaamheden, zoals het werken buiten een veiligheidskabinet, ruiken aan platen of het niet gebruiken van persoonlijke beschermingsmiddelen. Slechts in 20% van de gevallen is brucellose opgelopen door ongelukken, zoals het breken van centrifugebuizen. (Yag05) Brucellose is zo besmettelijk dat bij onvoldoende veiligheidsmaatregelen ook personen buiten de laboratoriumruimten risico lopen. (Yag05)
- > Werknemers die in contact komen met mogelijk besmette dieren, voornamelijk uit het buitenland. Het is theoretisch mogelijk dat een besmet dier geïmporteerd wordt in Vlaanderen. Indien door zo'n besmet dier brucellose wordt geïmporteerd krijgen de veehouder en dierenarts hier als eerste mee te maken. Als de dieren op een bedrijf worden geruimd, moeten ook de personen die de dieren doden en vervoeren de juiste beschermingsmaatregelen treffen om besmetting te voorkomen. Verder werden de voorbije jaren ook enkele gevallen van brucellose bij runderen in Wallonië vastgesteld. (1) Het optreden van een lokale haard in Vlaanderen is dus niet uitgesloten.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Brucellose komt in grote delen van de wereld enzoötisch voor: delen van Afrika, Zuid- en Midden-Amerika, Zuid-Europa, het Midden-Oosten en Azië. In West-Europa en Canada is brucellose een weinig voorkomende importziekte. Men schat echter dat wegens de gevarieerde klinische verschijnselen van brucellose slechts 4-10% van de infecties worden herkend en gerapporteerd. (Wis80) In 2013 hebben 28 Europese landen in totaal 357 bevestigde gevallen van brucellose gemeld. (2) Het meest voorkomende species was *B. melitensis* (87% van de 84 gevallen met gekende species), gevolgd door *B. abortus* (10.7%). De hoogste incidentie werd geregistreerd in de mediterrane landen: Griekenland (1.44 per 100 000 populatie), Malta (0.24/100,000), Portugal (0.21/100,000) en Spanje (0.19/100,000). Gegevens voor Italië ontbraken waren in 2013 niet beschikbaar, terwijl dat land de voorgaande jaren verantwoordelijk was voor het hoogste aantal meldingen. In Spanje meldde 12% van 628 respondenten van een postenquête onder laboratoriummedewerkers (microbiologen en analisten) dat zij ooit een laboratoriuminfectie met *Brucella* hadden doorgemaakt. Bij 80% was sprake van doorbreking van de veiligheidsmaatregelen. (Bou05) In Engeland en Wales (niet-enzoötisch gebied) werd in een onderzoek door middel van een postenquête onder 21.000 analisten (respons 85%) één geval van brucellose gerapporteerd. (Har76)

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

België werd in 2003 officieel vrij verklaard van brucellose. In de Provincie Luik werd echter in november 2010 een geval van brucellose bij een rund vastgesteld na het verplichte onderzoek van een verwerping en in 2012/2013 werden 7 runderen positief bevonden voor *Brucella* in de Provincie Namen, waarbij alle gevallen aan elkaar gelinkt waren. (1) Om de status van "brucellosevrij" in België te behouden, heeft het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV) een surveillanceprogramma opgestart, dat steunt op een bacteriologisch onderzoek van abortussen, willekeurige screening van veestapels, controle van geïmporteerde runderen uit landen die niet vrij zijn van runderbrucellose en actieve monitoring bij schapen. Sinds januari 2013 werden er geen gevallen meer van brucellose bij dieren gemeld in België. (5)

Het aantal door het Nationale Referentiecentrum (NRC) gediagnosticeerde gevallen van brucellose bij de mens in België is zeer laag. Van 2011 tot 2016 werden in totaal 31 humane gevallen gemeld. (3) Drie personen in 2012 werden besmet via hun werk, in bedrijven in Wallonië waar er dat jaar gevallen van runderbrucellose werden vastgesteld. In 2015-16, was de bron van de infectie gekend voor 11 gevallen. Alle

deze gevallen waren te wijten aan een verblijf in endemische gebieden, zoals Italië (5 gevallen na eten van geitenkaas gemaakt van rauwe melk), Turkije, Algerije, Marokko, Albanië, Syrië en Afghanistan. In Vlaanderen werden er in 2017 twee bevestigde gevallen van brucellose gemeld, waarbij de infectie werd opgelopen in het buitenland (respectievelijk Irak en Turkije). (4)

7 BEHANDELING

De behandeling van brucellose met antibiotica is aangewezen om de ziekteduur te verkorten, complicaties te vermijden en herstel te voorkomen. (6) Antibiotica geeft een snel herstel (enkele dagen tot weken) van de symptomen. Een vertraagde herstelperiode ondanks dalen van de titer wordt ook beschreven. Monotherapie moet worden vermeden gezien de onaanvaardbaar hoge kans op herstel. Drievoudige therapie lijkt het klinisch resultaat te verbeteren en reduceert duidelijk de kans op herstel, zeker bij patiënten met gefocaliseerde pathologie. De eerste keuze behandeling voor een infectie zonder complicaties is een combinatie van doxycycline met gentamicine. Een alternatief (hebben het voordeel op te kunnen worden toegediend en geven gelijkaardige resultaten als de eerste keuze) is doxycycline met rifampicine, of met levofloxacin, of met trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) of met ciprofloxacin. De duur van behandeling bedraagt 42 dagen, uitgezonderd voor gentamicine (7 tot 14 dagen). Neurobrucellose wordt behandeld met ceftriaxone + doxycycline + rifampicine tot het cerebrospinaal vocht is genormaliseerd.

Voor osteo-articulaire pathologie (bursitis, tendinitis, sacro-iliitis, spondylitis, perifere artritis, osteomyelitis, ...) is de eerste keuze doxycycline en streptomycine.

Zie de BAPCOC richtlijnen 2017, voor verdere details en behandeling van endocarditis:

http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshopi_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf

8 PRIMAIRE PREVENTIE

8.1 IMMUNISATIE

Geen.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Omdat brucellose niet endemisch in Vlaanderen voorkomt, richten algemene preventiemaatregelen zich momenteel alleen op reizigers naar enzoötische gebieden en personen die beroepsmatig in contact kunnen komen met brucellose.

Daarnaast is het theoretisch mogelijk dat naar Vlaanderen ingevoerde rauwmelkse kaas *Brucella sp.* bevat. Preventie gericht op consumenten van kaas is echter niet zinvol (alleen in geval van een uitbraak). In Spanje deed zich in 2002 een uitbraak van 11 gevallen van brucellose voor die kon worden teruggevoerd op een batch van rauwmelkse geitenkaas (Mén03).

Reizigers naar endemische gebieden (al dan niet beroepsmatig; óók stagiaires) De adviezen voor deze groepen zijn:

- > Drink geen rauwe melk (ook niet van kamelen) en nuttig geen lokaal vervaardigde producten gemaakt van rauwe melk (boter, ijs, kaas).
- > Verhit vlees voldoende voor consumptie.
- > Vermijd het bijwonen van geboortes van dieren bij wie een *Brucella*-infectie kan vóórkomen.

- > Dek eigen huidwonden af met een waterdichte pleister bij mogelijke contact met besmette dieren of hun mest.
- > Adviezen voor beroepsmatige reizen waarbij contact met dieren niet te vermijden is: pas systematisch de relevante hygiënemaatregelen (PPE: bril, handschoenen, masker) toe bij contact met potentieel besmette dieren vastgesteld op basis van de risico-inventarisatie en –evaluatie (denk aan slachthuiswerkers, veehouders, dierenartsen, microbiologen en analisten).
- **Medewerkers van laboratoria die met materialen werken die mogelijk *Brucellae* kunnen bevatten.** *Brucellae* behoren tot de biologische agentia met risicoclassificatie 3. Laboratoriummedewerkers die kunnen worden blootgesteld, moeten beheersmaatregelen nemen die behoren bij beheersingsniveau 3. Deze maatregelen zijn beschreven in bijlage V van Europese richtlijn 2000/54/EG L 262/21.

9 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

9.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing is nodig om eventuele bronnen in Vlaanderen aan het licht te brengen of om aanwijzingen te vinden die besmetting in Vlaanderen relatief onwaarschijnlijk maken. De literatuur geeft geen antwoord op de vraag hoe lang na de eerste ziektedag het starten van bronopsporing nog zin heeft. Vanwege de lange (en variabele) incubatietijd moet deze zeker nog worden gestart tot 2 maanden na de eerste ziektedag. Bij het brononderzoek wordt teruggegaan tot 2 maanden vóór de eerste ziektedag. Als een waarschijnlijke bron binnen Vlaanderen wordt gevonden moet nagegaan worden wie verder aan deze bron zijn blootgesteld. Dit kan in sommige gevallen ook aangewezen zijn bij een bron in het buitenland (reisgezelschap waarbij anderen aan dezelfde bron blootgesteld kunnen zijn).

9.2 CONTACTONDERZOEK

Niet nodig aangezien de kans op overdracht van mens op mens buitengewoon zeldzaam is (zie 'Besmettingweg').

Voor mogelijke laboratorium blootstelling: voer een risico-analyse uit en start post-exposure profylaxis volgens de richtlijnen van de CDC: <https://www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/risk-level.html>

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Geen.

9.4 PROFYLAXE

Bij blootstelling aan *Brucella spp.* in een laboratoriumsetting wordt postexpositieprofylaxe met antibiotica aan de blootgestelde(n) aangeboden, volgens de richtlijnen van de CDC: <https://www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/risk-level.html>. Omdat er geen gegevens zijn over het passende middel of de duur van de profylaxe wordt – pragmatisch – aangeraden om te handelen als bij therapie van een infectie. (Rob04)

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Brucellose wordt slechts uiterst zelden van mens op mens overgedragen. Wering is niet van toepassing.

10 OVERIGE ACTIVITEITEN

10.1 MELDINGSPLICHT

Brucellose is een meldingsplichtige infectieziekte in Vlaanderen.

CRITERIA
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: • blootstelling aan gecontamineerd voedsel of drinkwater • blootstelling aan melk of –producten van een gecontamineerd dier • transmissie van dier naar mens via secreties of organen • blootstelling aan een gemeenschappelijke bron • blootstelling in het labo
Laboratoriumcriteria <i>Laboratoriumconfirmatie</i> • isolatie van <i>Brucella</i> species uit een klinisch staal of • identificatie via PCR of • bij laattijdige melding, éénmalig hoge specifieke antilichaam titer
GEVALSDEFINITIE
Waarschijnlijk • Patiënt met passend klinisch beeld EN epidemiologisch criteria
Bevestigd • patiënt met passend klinisch beeld EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Sciensano (voorheen CODA - CERVA) staat in voor diagnostiek in België; https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/brucella_spp/default.aspx.

Het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen wordt verwittigd. In geval van een infectie die aan het beroep is gerelateerd, wordt contact opgenomen met de dienst arbeidsgeneeskunde.

10.3 ANDERE RICHTLIJNEN

-

10.4 BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

-

10.5 LITERATUUR

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

- > Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Vol I. Bacterioses and mycoses. Pan American Health Organization/WHO, Scientific and technical publication no. 580, 2003, 40-63.
- > Ashford DA, Pietra J di, Lingappa J, Woods C, Noll H, Neville B, Weyant R, Bragg SL, Spiegel RA, Tappero J, Perkins BA. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine* 2004;22:3435-3439.
- > Bossi P, Tegnell A, Baka A, Loock F van, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. *Eurosurveillance* 2004 ;9:1-3 (<http://www.eurosurveillance.org>).
- > Bouza E, Sánchez-Carrillo C, Hernangómez S, González MJ and the Spanish Co-operative group for the study of Laboratory-acquired brucellosis. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *J Hosp Infect* 2005;61:80-83.
- > College voor zorgverzekeringen (CVZ). Diagnostisch Kompas, <http://www.dk.cvz.nl>.
- > Dahouk S al, Nöckler K, Hensel A, Tomaso H, Scholz HC, Hagen RM, Neubauer H. Human brucellosis in an nonendemic country: a report from Germany, 2002 and 2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:450-456.
- > Economidou J, Kalafatas P, Vatopoulou T, Petropoulou D, Kattamis C. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same donor. *Acta Haematol.* 1976;55:244-249.
- > Ertem M, Kurekci AE, Aysev D, Unal E, Ikinciogullari A. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26;225-226.
- > Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.
- > Ganado W. Human brucellosis – some clinical observations. *Scot Med J* 1965;10:451.
- > Godfroid J. Brucellosis in wildlife (review). *Rev Sci Tech* 2002;21:277-286.
- > Gómez MC, Nieto JA, Rosa C, Geijo P et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Jun;15(6):1031-3
- > Gotuzzo E, Carrillo C. Guerra J. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986;153:122-125.
- > Harrington JM, Shannon HS. Incidence of tuberculosis, hepatitis, brucellosis and shigellosis in British medical laboratory workers. *Br Med J* 1976;1:759-762.
- > Hoover DL, Friedlander AM, Brucellosis, In: *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, 1997:513-521.
- > Khan YM, Mah, MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *CID* 2001;32:1172-7.
- > Kuiper E, Goossens H. Microbiologische aspecten van bioterrorisme. Syllabus Boerhaave-cursus "Bioterrorisme", Leiden, 2002 (<http://www.nvmm.nl/open/documents/bioterrorisme141201.pdf>).
- > Lubani M, ShardaD, Helin I. Probable transmission of brucellosis from breast milk to a newborn. *Trop Geogr Med* 1988;40:151-152.
- > Maloney GE en Fraser WR. Brucellosis. www.emedicine.com/emerg/topic883.htm.
- > Mantur, B. Parande., A.; Amarnath,S.; Patil,G.; Walvekar,R.; Desai,A.; Parande,M.; Shinde,R.; Chandrashekar,M.; Patil,S. (2010). "ELISA versus conventional methods of diagnosing endemic brucellosis." *Am J Trop Med Hyg* 83(2): 314-318.
- > Méndez-Martínez C, Páez-Jiménez A, Cortés Blanco M, Salmoral Chamizo E, Mohedano E, Plata C, Varo Baena A, Martínez Navarro F. Brucellosis outbreak due to unpasteurized raw goat cheese in Andalucía (Spain), January-March 2002. *Eurosurveillance* 2003;8:164-168.
- > Merck Veterinary Manual, Brucellosis in Large Animals, <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/110500.htm>.
- > Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, Podzamczar D, Miro JM, Rivero A, Rodríguez-Zapata M, Arrizabalaga J, Mateos R, Herrero F. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:319-326.
- > Overbosch D, Speelman P. Met (yak-)melk meer mans? *Infect Bull* 1997;8:273-274.

- > Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2006;6:91-99.
- > Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004 ;38:e119-122.
- > Rubin B, Band JD, Wong P. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991;1:14-15.
- > Sisirak M, Hukić M, Knezević Z. Evaluation of some diagnostic methods for the brucellosis in humans - a five year study. *Prilozi*. 2010 Jul;31(1):91-101.
- > Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen AW, Wong JD, Grace EM, McDonald WC. Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* ssp., *Emerg Infect Dis*, 2003;9:485-488.
- > Wise RI. Brucellosis in the United States – past present and future. *JAMA* 1980;244:2318-2322.
- > Wyatt HV. *Brucella melitensis* can be transmitted sexually. *Lancet* 1996;348:615.
- > Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory Exposure to Brucellae and Implications for Bioterrorism. *Emerg Infect Dis*, 2005;11:1180-1185.

10.5.2 Referenties bij Vlaamse wijzigingen

1. European Centre for disease prevention and control (ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/eu-summary-report-trends-sources-zoonoses-2013.pdf>.
2. Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV). Geval van Brucellose in de Provincie Namen. Persbericht 18/01/2013, <http://www.afsca.be/persberichten/2013-01-18.asp>.
3. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP). Zoönosen en vector-overdraagbare ziekten. 2015-2016, <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/reports/Zo%C3%B6nosen%20en%20vectoroverdraagbare%20ziekten.%20Jaarrapport%202015%20en%202016.pdf> Toezicht Volksgezondheid, cijfers infectieziekten, <https://www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten> (accessed 03/07/2018).
4. Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV). Brucellose. De situatie in België. Beschikbaar via: <http://www.afsca.be/dierengezondheid/brucellose/#situa>
5. BAPCOC. Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017.
6. Cross AR, Baldwin VM, Roy S, Essex-Lopresti AE, Prior JL, Harmer NJ. Zoonoses under our nose. *Microbes and Infection*. 2018, doi: 10.1016/j.micinf.2018.06.001.
7. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Trop Med Int Health* 2017;22:539-46.