AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID

# RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – CRYPTOSPORIDIUM

*Basistekst: LCI juli 2012, laatst gewijzigd april 2015*
*Vlaamse versie: juni 2019*

Vlaanderen
is zorg

www.zorg-en-gezondheid.be

# Inhoudstafel


| | | |
|---|---|---|
| 1 | Algemeen | 3 |
| 2 | Ziekte | 3 |
| 2.1 | Verwekker | 3 |
| 2.2 | Pathogenese | 3 |
| 2.3 | Incubatieperiode | 4 |
| 2.4 | ziekteverschijnselen | 4 |
| 2.5 | Verhoogde kans op ernstig beloop | 4 |
| 2.6 | Immuniteit | 5 |
| 3 | Diagnostiek | 5 |
| 3.1 | Microbiologische diagnostiek | 5 |
| 3.2 | Overige Diagnostiek | 6 |
| 4 | Besmetting | 6 |
| 4.1 | Reservoir | 6 |
| 4.2 | Besmettingsweg | 6 |
| 4.3 | Besmettelijke periode | 7 |
| 4.4 | Besmettelijkheid | 7 |
| 5 | Desinfectie | 7 |
| 6 | Verspreiding | 8 |
| 6.1 | Risicogroepen | 8 |
| 6.2 | Verspreiding in de wereld | 8 |
| 6.3 | Voorkomen in België | 8 |
| 7 | Behandeling | 9 |
| 8 | Primaire preventie | 9 |
| 8.1 | Immunisatie | 9 |
| 8.2 | Algemene preventieve maatregelen | 9 |
| 9 | Maatregelen naar aanleiding van een geval | 10 |
| 9.1 | Bronopsporing | 10 |
| 9.2 | Contactonderzoek | 10 |
| 9.3 | Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten | 10 |
| 9.4 | Profylaxe | 10 |
| 9.5 | Wering van werk, school of kinderdagverblijf | 11 |
| 10 | Overige activiteiten | 11 |
| 10.1 | Meldingsplicht | 11 |
| 10.2 | Inschakelen van andere instanties | 11 |
| 10.3 | Andere protocollen en richtlijnen | 11 |
| 10.4 | beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal | 11 |
| 10.5 | Literatuur | 12 |

# 1 Algemeen

*Cryptosporidium* is een eencellige darmparasiet die in 1907 voor het eerst werd aangetroffen in de maag van muizen. Het duurde echter tot 1976 voordat *Cryptosporidium* bij de mens werd aangetoond.
De parasiet staat het meest bekend als een opportunistisch pathogeen, die vooral bij immuno-incompetente personen heftige tot levensbedreigende diarree kan veroorzaken. [Thom05]
De afgelopen decennia heeft de parasiet enkele grote uitbraken van diarree veroorzaakt, onder andere in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië. [Kar07] Deze waren gerelateerd aan gecontamineerd drinkwater. Momenteel wordt *Cryptosporidium*, na Giardia, gezien als één van de belangrijkste parasitaire diarreeverwekkers bij kinderen in België. [WIV/ISP, 2018] De verspreiding wordt veelal geassocieerd met blootstelling aan zwemwater en is sterk seizoensgebonden. Hoewel directe mens-op-mensoverdracht mogelijk is, wordt cryptosporidiose wereldwijd voornamelijk gezien als een (drink-)watergerelateerde infectie. [Dav09]

# 2 Ziekte

## 2.1 VERWEKKER

Het geslacht *Cryptosporidium* bestaat uit 16 erkende soorten, die in meer dan 33 genotypes kunnen worden onderscheiden. [Smit07] De verschillende soorten zijn gerelateerd aan specifieke gastheren, variërend van reptielen, vissen en vogels tot diverse zoogdieren, waaronder huisdieren en de mens. Omdat de morfologie van de oöcysten van de diverse humane en niet-humane soorten weinig van elkaar verschilt, is het lang onduidelijk gebleven hoe de verschillende transmissieroutes tot stand komen. Echter, door het toepassen van moleculaire technieken zijn veel nieuwe gegevens ontdekt en gepubliceerd over de biologie, geografische verspreiding en transmissieroutes van deze parasiet. [Xia08] Zo behoort het organisme tot een aparte groep binnen de apicomplexa en niet, zoals voorheen werd gedacht, tot de groep van coccidiën. [Thom05]
Het volledige genoom van de drie meest relevante *Cryptosporidium*-soorten is inmiddels in kaart gebracht. Meer dan 90% van alle humane gevallen van cryptosporidiose wordt veroorzaakt door C. hominis of *C. parvum*. [Xia08] Deze twee soorten werden voorheen aangeduid als *C. parvum* genotype 1 (humane stam) en *C. parvum* genotype 2 (runderstam). [Xia04] Daarnaast zijn ook humane infecties beschreven met *C. muris*, *C. suis, C. felis, C. canis* en *C. meleagridis*. [Cac06, Xia09] Er lijkt een verschil te zijn tussen de genotypen in virulentiefactoren. [Hunt02]

## 2.2 PATHOGENESE

De volledige pathogenese van de infectie werd nog niet opgehelderd.
Besmetting met *Cryptosporidium* vindt gewoonlijk plaats door het oraal binnenkrijgen van rijpe oöcysten, hoewel een luchtweginfectie ook mogelijk is. Eenmaal in de dunne darm komen de sporozoïeten vrij die de celmembraan van de epitheelcellen penetreren. [Thom05]
Binnen de celmembraan, maar buiten het cytoplasma van de gastheercel, vindt zowel een aseksuele als een seksuele delingsfase plaats, die resulteert in de productie van gesporuleerde oöcysten. Oöcysten met een dunne celwand kunnen door middel van auto-infectie de naburige epitheelcellen invaderen, terwijl voornamelijk de dikwandige oöcysten met de ontlasting worden uitgescheiden. Invasie van de epitheelcellen verstoort de borstelzoom van de microvilli en veroorzaakt beschadigingen aan het celoppervlak. Verstoring van de 'tight-junctions' zorgt voor een toenemende doorlaatbaarheid van de epitheelcellen en een verstoord transport van nutriënten. Mogelijk spelen secundaire ontstekingsreacties daarbij ook een rol. Door deze schade aan de microvilli ontstaat malabsorptie. [Merc07]

De rijpe oöcysten die via de ontlasting worden uitgescheiden, zijn direct weer infectieus. Uit recente studies is gebleken dat de parasiet tevens alle ontwikkelingsstadia binnen de darm kan doorlopen zonder invasie van een gastheercel, maar de biologische betekenis hiervan is nog onduidelijk. Mogelijk speelt de immuunstatus van de gastheer in dit proces een belangrijke rol. [Thom05]
Auto-infectie is mogelijk en dit verklaart hoe een gering aantal oöcysten toch ernstige en persisterende infecties kan veroorzaken. [Thom05]

## 2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatietijd bij *C. parvum* en *C. hominis* is gewoonlijk 7 tot 10 dagen (range 4-28 dagen) en is gerelateerd aan de hoeveelheid parasieten die men binnenkreeg. [Hunt04]
De minimale tijd tussen het moment van besmetting en het aantonen van de parasiet in de feces (de prepatente periode), bedraagt 7 tot 21 dagen. [Chap99, Thom05]

## 2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Het ziektebeeld kan ernstig verlopen bij imuungecompromitteerde personen. Asymptomatische infecties zijn echter ook mogelijk. [Chal10a] Het ziektebeeld hangt onder andere af van de opgelopen dosis oöcysten, soort of genotype *Cryptosporidium*, de immuunstatus en leeftijd van de gastheer en het bestaan van andere infecties zoals cytomegalovirus en candida oesofagitis in aidspatiënten. [Chap06, Chal10a]

Infectie met *Cryptosporidium* veroorzaakt acute diarree die in principe zelflimiterend is. De diarree kan variëren van zeer intens en waterdun tot matig en intermitterend en gaat vaak gepaard met darmkrampen. De mate van klachten hangt onder andere af van de immuunstatus van de patiënt. In sommige gevallen kan de infectie zich uitbreiden over de gehele dunne en dikke darm. Daarnaast kan bij personen met zeer ernstige immuno-incompetentie de ziekte dissemineren naar de galwegen, de galblaas en in zeldzame gevallen kan een infectie in de longen voorkomen. Deze gedissemineerde presentaties worden vaker gezien bij immuungecompromitteerden, maar genetische variatie in virulentiefactoren lijken ook een rol te spelen. [Hunt02, Thom05]

Bij immuuncompetente personen verdwijnen de klachten meestal na 2-3 weken, met een maximum van 5 weken, maar bij immuungecompromitteerden kunnen ze vele maanden tot zelfs jaren aanhouden, of tot de dood leiden doordat extreme dehydratie optreedt. [Hunt02] De mortaliteit is erg laag in immunocompetenten (< 0.01%), maar is hoog in immuungecompromitteerden (50%). [Ros97]

Er lijkt bij gezonde vrijwilligers geen verschil te zijn in de klinische presentatie tussen infecties met *C. parvum* of *C. hominis*. [Chap06] Toch zijn er enkele studies die suggereren dat er gedurende een infectie met *C. hominis* meer oöcysten worden uitgescheiden en de infectie langer aanhoudt. Ook worden er bij deze soort relatief ernstigere klinische presentaties beschreven. [Hunt04]

## 2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Bij imuungecompromitteerde personen verloopt de infectie ernstiger, in het bijzonder bij aidspatiënten. Ook een hematologische maligniteit, het gebruik van chemotherapeutica of andere immuunsupressiva, een IgA-deficiëntie, hypogammaglobulinemie, Severe Combined Immune Deficiency (SCID) of het hyper-IgM-syndroom en daarnaast een situatie van ondervoeding, kunnen de symptomen verergeren, en in sommige gevallen leiden tot een gedissemineerde infectie. [Dav09] Sinds het grootschalig gebruik van antivirale therapie bij aidspatiënten is de incidentie van cryptosporidiose in de Westerse landen sterk afgenomen, maar in ontwikkelingslanden komen infecties nog steeds veel voor, waarbij aidspatiënten en ondervoede kinderen de grootste risico's lopen.

Ten opzichte van volwassenen is het beloop bij jonge kinderen, vooral beneden de 5 jaar, veelal ernstiger en langduriger. [Hua04]

## 2.6 IMMUNITEIT

Personen met een goed functionerend immuunsysteem zijn in staat om de infectie binnen enkele weken onder controle te krijgen.
Een eerder doorgemaakte infectie lijkt enige mate van bescherming te bieden tegen herinfectie en klinische verschijnselen, maar deze bescherming is zeker niet absoluut.
De cellulaire immuniteit speelt de hoofdrol, maar ook de humorale immuniteit speelt een rol. [Thom05] CD4-positieve T-cellen en IFN-gamma spelen een cruciale rol in het controleren van de infectie en het opruimen van de parasieten. [Hunt02] Een CD4-getal van beneden de 50 cellen/ml kan tot een direct levensbedreigende situatie leiden. Daarbij lijkt er ook een verschil te zijn tussen de genotypen in virulentie factoren. [Hunt02].

# 3 Diagnostiek

## 3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Het is niet eenvoudig om de oöcysten van de parasiet met behulp van microscopisch onderzoek in de ontlasting aan te tonen, zeker niet indien geen gebruik gemaakt wordt van gerichte kleuringsmethoden, zoals de gemodificeerde ziehl-neelsenkleuring, de phenolauramine O-fluorescentie (PAF) of de safranine-kleuring. De oöcysten van *C. parvum*, *C. hominis* en verscheidene andere soorten en genotypen zijn gelijk in grootte (4-6 µm) en morfologisch praktisch niet van elkaar te onderscheiden. Ook kunnen de oöcysten gemakkelijk verward worden met gisten. In sommige landen, vooral in de Verenigde Staten, wordt veelvuldig gebruik gemaakt van een directe fluorescentietest, waarbij de oöcysten met gebruik van monoklonale antilichamen kunnen worden aangetoond. De directe fluorescentietest wordt niet gebruikt in het nationaal referentie laboratorium in België.

Zowel bij het in kaart brengen van een uitbraak als bij het aantonen van een infectie bij een individueel verdachte patiënt, moet men zich realiseren dat de gevoeligheid en specificiteit van de diagnostiek per laboratorium sterk kan verschillen. Deze zijn zowel afhankelijk van de procedure die gebruikt wordt, als van de (microscopische) ervaring. [TenH07] Het onderzoeken van meerdere stoelgangmonsters verhoogt de gevoeligheid.

In België is de diagnostiek van *Cryptosporidium* voornamelijk gebaseerd op:

- kleuring (aangepaste Ziehl-Neelsen of nog beter auramine-Phenol) en microscopie,
- antigeentest (= ELISA sneltest meestal in combinatie met *Giardia*) of
- PCR (hoofdzakelijk met een kit voor de gecombineerde detectie van *Cryptosporidium* spp, *Cyclospora* spp., *Giardia lamblia* en *Entamoeba histolytica*). Genotypering kan op aanvraag gebeuren in het nationaal referentie laboratorium.

Diagnostiek via PCR is de meest sensitieve maar vooral specifieke test, maar de oöcysten zijn dermate resistent dat een efficiënte DNA extractie moeilijk en tijdrovend is. Er zijn wel enkele commerciële PCR-kits beschikbaar. In België is de sneltest de meest gebruikte methode en dit wordt meestal als screeningstest gebruikt, gevolgd door microscopie of PCR op positieve stalen. De sneltest vertoont regelmatig kruisreacties met andere organismen. Stalen kunnen doorgestuurd worden naar het nationaal referentie laboratorium voor confirmatie via microscopie en/ of PCR en genotypering op een subset van de ontvangen stalen.
*Referentielaboratorium:*
*Instituut Tropische Geneeskunde*
*Kronenburgstraat 43/3*
*2000 Antwerpen*
*T 03 247 64 45*
*https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/salmonella_shigella/default.aspx*

## 3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Het is mogelijk om *Cryptosporidium*-specifieke antilichamen aan te tonen bij personen die een infectie hebben doorgemaakt. Hiervoor zijn echter geen commerciële serologische testen beschikbaar. Omdat de aanwezigheid van specifieke antilichamen niet gecorreleerd is met een op dat moment aanwezig infectie, zijn deze serologische testen alleen voor epidemiologisch onderzoek relevant. Op basis van serologische studies lijkt meer dan 25% van de bevolking van de Verenigde Staten te zijn blootgesteld aan *Cryptosporidium*. De antilichaamrespons lijkt vooral geïnduceerd door een *C. hominis*-infectie en niet door *C. parvum*. [Chap06, McDo01]

# 4 Besmetting

## 4.1 RESERVOIR

*Cryptosporidium* wordt beschouwd als een zoönose, maar ook directe mens-op-mensinfecties zijn mogelijk. Voor C. *hominis* is de mens de primaire gastheer, hoewel infecties ook zijn beschreven bij andere zoogdieren, waaronder runderen en schapen.
Bij *C. parvum* zijn runderen, in het bijzonder jonge kalveren, samen met de mens de primaire gastheer, maar ook hier zijn infecties bij verscheidene andere zoogdiersoorten bekend. [Xiao08].
Kleine gezelschapsdieren (zoals honden en katten) werden in het verleden beschouwd als mogelijke bron voor humane *Cryptosporidium*-infecties, maar blijken uit recentere studies nauwelijks een rol van betekenis te spelen. [Thom08] Het naast elkaar bestaan van verschillende soorten en genotypes van *Cryptosporidium*, die ieder weer een eigen gastheerspecificiteit en wijze van overdracht hebben, bemoeilijkt het onderzoek naar de epidemiologie en transmissie van cryptosporidiosis.

## 4.2 BESMETTINGSWEG

*Cryptosporidium*-infecties kunnen worden opgelopen via de fecaal-orale route: via direct contact tussen mens en dier, directe overdracht van mens op mens, maar ook indirect door fecaal besmet drinkwater, oppervlaktewater en zwembadwater of via besmet voedsel. Voedsel kan besmet raken door bijvoorbeeld irrigatie met besmet oppervlaktewater, maar overdracht kan ook plaatsvinden via een geïnfecteerde voedselbereider. [Qui00, Ins08, Seme07, Eth09].

Mondiaal worden veruit de meeste *Cryptosporidium*-infecties opgelopen via water. De infectieuze dosis is gering en *Cryptosporidium* spp. is bestand tegen enkele standaard ontsmettingstechnieken, zoals het chloreren van water, waardoor drinkwater of zwembaden besmet kunnen raken. [Kosek 2001, CDC 2018] Bij een uitbraak van *Cryptosporidium* spp. door recreatiewater, beveelt de CDC hyperclorinatie aan, of toevoegen van ultraviolet licht of ozon systemen als alternatief. [CDC 2018]
Daarnaast is uit epidemiologische patiëntcontrolestudies gebleken dat internationale reizen en het verschonen van luiers van kinderen beneden de 5 jaar tot de belangrijkste risicofactoren behoren voor het oplopen van een *C. hominis*-infectie, terwijl *C. parvum*-infecties worden geassocieerd met fysiek contact met boerderijdieren. [Thom05, Yode10] Er bestaat nog veel onduidelijkheid over de mate waarin *C. parvum* van mens tot mens wordt overgedragen. Sommige genetische subtypes van *C. parvum* lijken toch strikt mensgebonden te zijn, terwijl andere een zoönotische oorsprong lijken te hebben. [Xia09] Deze bevinding is van belang voor eventuele bronopsporing.

Een wereldwijd overzicht van de ziekte-uitbraken veroorzaakt door parasitaire protozoa laat zien dat 50,8% van de 325 gerapporteerde uitbraken veroorzaakt werd door *Cryptosporidium*. [Kara07] De meeste van de 325 uitbraken werden gerapporteerd in de Verenigde Staten en Europa (met name Groot-Brittannië); dit is

waarschijnlijk het gevolg van meer geavanceerde surveillancesystemen in deze landen. Meer dan de helft (50,3%) van de 165 *Cryptosporidium*-uitbraken was geassocieerd met zwembaden, terwijl ongeveer 20% het gevolg was van besmet drinkwater of besmette drinkwaterdistributiesystemen. [Kara07]

Doordat *Cryptosporidium*-oöcysten resistent zijn tegen chloor, en de chloorconcentraties die gebruikt worden voor de desinfectie van zwembadwater en bij de productie van drinkwater niet voldoende afdodend zijn, zijn andere processen nodig om *Cryptosporidium* uit het water te verwijderen en transmissie via water tegen te gaan. [Kori90] *Cryptosporidium*-oöcysten zijn door middel van filtratie uit water te verwijderen en ze zijn gevoelig voor desinfectie door UV-straling of ozon. Bij de productie van drinkwater worden filtratie en UV- en/of ozondesinfectie toegepast, maar bij de desinfectie van zwembadwater is meestal alleen een filtratiesysteem in combinatie met coagulatie in gebruik. In oppervlaktewater kunnen oöcysten lang overleven, zeker wanneer de watertemperatuur laag is. [King07] Bovendien kunnen zij uitzakken en in het sediment terecht komen, daar overleven en bij opwerveling voor herbesmetting van het water zorgen. [Mede98]
Hoewel voedselgerelateerde besmettingen relatief niet zo vaak voorkomen zijn er verscheidene rapportages van *Cryptosporidium*-infecties die zijn opgelopen via besmet appelsap, kipsalade, melk en voedsel bereid door een geïnfecteerd persoon. Het is vrij waarschijnlijk dat het aantal voedselgerelateerde uitbraken onderschat wordt, omdat de incubatietijd relatief lang is en de uitbraken veelal van beperkte schaal zijn. [Cac06,Hajd08]

## 4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Na besmetting is er aanvankelijk een latente periode (nog geen uitscheiding van oöcysten) van meestal 2 tot 5 dagen (tot maximaal 28 dagen). Tot 14 dagen na het verdwijnen van de klachten kunnen de oöcysten met de ontlasting worden uitgescheiden. Asymptomatisch uitscheiden van oöcysten is mogelijk. [Davi09]

## 4.4 BESMETTELIJKHEID

Inname van slechts een kleine hoeveelheid oöcysten (< 100) kan bij gezonde personen tot een infectie leiden. Bij immuungecompromitteerden is een infectie al mogelijk na inname van slechts enkele oöcysten. Daarbij is de besmettingsdosis ook afhankelijk van het *Cryptosporidium*-genotype dat de infectie veroorzaakt. [Teun02a, Teun02b] In een studie waarin drie verschillende *Cryptosporidium*-isolaten werden toegediend aan gezonde vrijwilligers, was de ID50 voor deze isolaten 1042, 87 en 9 oöcysten. [Teun02b]

Het aantal door een gastheer uitgescheiden oöcysten wisselt in de tijd, maar kan zeer hoog zijn: $10^9$/gram. Tijdens asymptomatisch verlopende infecties worden meestal slechts kleine aantallen oöcysten uitgescheiden. [Davi09]

Oöcysten overleven langdurig in de buitenwereld, in rivierwater minstens 6 maanden; bij een lagere watertemperatuur is de overleving langer. [Thom05, King07]

# 5 Desinfectie

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

# 6 Verspreiding

## 6.1 RISICOGROEPEN

In principe kan iedereen een infectie oplopen, maar zowel in Europa als wereldwijd wordt *Cryptosporidium* het meest gezien bij kinderen en bij personen met immunodepressie. [Sem07, Checkley 2015]
*Cryptosporidium*-infecties zijn beschreven bij 2.9% van de internationale reizigers die zich melden met reizigersdiarree bij een tropenkliniek, waarbij meer infecties werden gezien na een bezoek aan Azië of Latijns-Amerika, dan aan Afrika. [Weit06, Puti10]
In de Verenigde Staten is een toename geconstateerd in de periode 1991 tot 2004 van het aantal cryptosporidiose-gerelateerde ziekenhuisopnamen bij ouderen (> 65 jaar). Deels zou dit te wijten kunnen zijn aan de toegenomen bekendheid van de infectie, waardoor vaker de juiste diagnostische test wordt ingezet en de uitkomst ook wordt gerapporteerd. [Mor09]
Contact met runderen en schapen, vooral jonge kalveren, verhoogt het risico om een infectie op te lopen. Epidemiologisch onderzoek heeft met name in Groot-Brittannië een associatie aangetoond tussen veehouderij en *C. parvum*. [Hunt03] Ook in Nederland is onderzoek gedaan naar de distributie van *Cryptosporidium*-soorten bij zowel de mens als bij runderen. [Huet01, Wiel08] Recente analyse laat zien dat ook hier de meeste infecties bij kinderen voorkomen, maar dat de transmissie voornamelijk antroponotisch is. [Wiel08]

Beroepsgebonden risico: besmetting via directe route (na contact met besmet mens of dier) of via indirecte route (na contact met fecaal verontreinigde voorwerpen, voedsel of water (leiding/ zwembad/oppervlakte/riool). [Mand09]
Risicovormers: personen werkzaam in de levensmiddelen- of horecasector en personen belast met behandeling, verpleging of verzorging van andere personen. [Cout09, NHG07]

## 6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Humane infecties komen wereldwijd voor, zowel bij immuungecompromitteerden als bij immuno-incompetenten. De prevalenties kunnen zeer sterk verschillen, van 2% in de Westerse wereld tot 24% in gebieden met een hoge hiv-prevalentie.
De distributie van *C. parvum* en *C. hominis* verschilt tussen de ontwikkelingslanden en de industrielanden, en tussen rurale gebieden en de steden. [Bou08]
In 1993 vond een grote uitbraak plaats in Milwaukee, USA met meer dan 400.000 zieken. [Cor03] Uitbraken komen ook in Europa voor. Eind 2010 was er een uitbraak van *Cryptosporidium* in het Zweedse Östersund met 12.700 zieken. *Cryptosporidium hominis* werd gevonden bij 174 patiënten. De oorzaak lag in rioolwater dat zonder behandeling in een stroompje uitkwam, dat weer naar een meer ging waar drinkwater uit werd gewonnen.
In veel landen is sprake van een seizoensgebonden patroon, onder andere door blootstelling aan zwemwater en een toename aan vakantiereizen gedurende de zomermaanden. [Puti10]

## 6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In 2015-2016 was er een toename van het aantal gerapporteerde gevallen van *Cryptosporidium* spp, met ook een duidelijke stijging in Vlaanderen. In 2015 en 2016 hebben de peillaboratoria respectievelijk 620 en 749 gevallen van *Cryptosporidium* spp. gerapporteerd. Dit stemt overeen met 5,5 gerapporteerde gevallen per 100.000 inwoners in 2015 (in Vlaanderen 8,1/100.000) en 6,6 in 2016 (in Vlaanderen 10,1/100.000). [WIV/ISP 2018]
Van de 20 patiënten bij wie het referentielaboratorium een identificatie tot op soortniveau uitvoerde, betrof het in 13 gevallen (65%) *C. hominis* en in 6 gevallen (30%) *C. parvum*.

Kinderen jonger dan 5 jaar zijn de meest getroffen leeftijdsgroep en infecties treden vooral op op het einde van de zomer en in de herfst.

Een studie in België heeft geen *Cryptosporidium* spp. in het behandelde drinkwater van zuiveringsstations kunnen aantonen maar wel in het water dat nog niet behandeld was, wat aantoont dat *Cryptosporidium* spp. in het oppervlaktewater in België kan voorkomen. [Ehsan Feb. 2015] Er werden ook oöcysten van *Cryptosporidium* spp. in zwembaden en meren geïdentificeerd. [Ehsan Sept 2015, Van Rooy 2013]

De toename die wordt vastgesteld in België, ziet men ook in andere Europese landen sinds 2012. ECDC voerde hiervoor een risico-evaluatie (Rapid Risk Assessment) uit in 2012. [ECDC 2012] De hypotheses omtrent de reden van de toename waren velerlei: een van de mogelijke verklaringen was het klimaat (meer regenbuien in de zomer van 2012) of de besmetting van een wijdverspreid voedingsproduct dat algemeen geconsumeerd wordt.

# 7 Behandeling

Ondanks uitgebreid onderzoek bestaat er momenteel geen afdoende therapie tegen cryptosporidiose. [Colli10] De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is het feit dat de parasiet zich op een uitzonderlijke locatie bevindt binnen de epitheelcellen. De parasiet is dan ook weinig gevoelig voor de gebruikelijk tegen coccidiën/apicomplexa gerichte geneesmiddelen. [Ros10]

Omdat de infectie bij immuuncompetente personen in principe zelflimiterend is, wordt voor deze groep geen behandelingsadvies gegeven, anders dan zo nodig symptoombestrijding door middel van het toedienen van vocht en elektrolyten. Alleen bij uitzondering, indien de klachten ernstiger zijn of lang duren, kan worden overwogen om antibiotische therapie voor te schrijven, hoewel het effect omstreden is. [Cac06, Hewt00, Ros01] De middelen die hiervoor het meest worden toegepast, zijn paramomycine, azithromycine en nitazoxanide (niet in België beschikbaar). [Ros10]
Bij immuungecompromitteerden is het herstel van het immuunsysteem het belangrijkste aspect van behandeling. Bij aidspatiënten is therapie met antiretrovirale therapie uiterst effectief, niet alleen vanwege de immuunreconstitutie, maar ook door een direct antiparasitair effect. [Cac06, Guer01] Het toedienen van paramomycine, azitromycine of nitazoxanide blijkt uit verscheidene studies juist bij niet-immuuncompetente personen slechts wisselend effectief. [Ros10]

De BAPCOC, 2017 beveelt geen antibiotica aan bij een mild of matig ziektebeeld. Bij risico patiënten of een ernstig ziektebeeld wordt azithromycine aanbevolen (éénmalige dosis 1 gram po).

# 8 Primaire preventie

## 8.1 IMMUNISATIE

Er is momenteel geen vaccin beschikbaar, ook omdat er nog weinig bekend is over welke immunologische mechanismen bij bescherming tegen infectie en ernstige klinische presentatie betrokken zijn.
Passieve immunotherapie door het toedienen van colostrum met hoge concentraties van anti-*Cryptosporidium*-specifieke immunoglobulinen lijkt bij dieren wel effectief, maar geeft bij mensen nog wisselende resultaten. [Cac06]

## 8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

De belangrijkste preventieve maatregelen bestaan uit:

- alleen drinken van schoon drinkwater;
- vermijden van ongewassen groente, salade en fruit;
- algemene hygiënische voorzorgsmaatregelen, dat wil zeggen: handen wassen voor het eten en na toiletbezoek, luiers verwisselen en tuinieren; en verder contact met feces vermijden;
- goed handen wassen na direct fysiek contact met boerderijdieren, in het bijzonder jonge kalveren;
- het gebruik van handenalcohol is niet voldoende, was de handen met water en zeep;
- bovenstaande punten ook in acht nemen bij bezoek aan buitenland.

Immuungecompromitteerden, inclusief personen met een primaire T-celdisfunctie en kinderen met acute leukemie, dienen contact met boerderijdieren te vermijden en absoluut geen water in te slikken tijdens het zwemmen (zowel in gechloreerde als in niet-gechloreerde baden). [Cac06]
Specifieke behandeling van drinkwater, zoals minimaal 1 minuut koken en het toepassen van geschikte filtratie (< 1 micron), is voor dergelijke risicogroepen te adviseren, in het bijzonder bij bezoek aan landen waar geen zekerheid is over de kwaliteit van het drinkwater. [Hunt02] Aangezien *Cryptosporidium*-oöcysten zijn aangetoond in oesters dient de consumptie hiervan door risicogroepen vermeden te worden. [Sche07] Dit geldt ook voor andere rauw geconsumeerde schelpdieren die geïmporteerd worden uit andere landen.

# 9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

## 9.1 BRONOPSPORING

Bij clustering van patiënten en/of recidiverende infecties.

## 9.2 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek wordt uitgevoerd bij clustering van patiënten en/of recidiverende infecties. In vergelijking met Giardia worden opmerkelijk weinig gezinsinfecties gezien.

## 9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

Hygiënemaatregelen:
Gedurende de periode van oöcystenuitscheiding is het geïnfecteerde individu besmettelijk voor anderen en voor zichzelf. Hygiënemaatregelen zijn dan noodzakelijk. Handen wassen en op de juiste wijze omgaan met feces en mogelijk fecaal besmette voorwerpen vormen de hoeksteen van de persoonlijke hygiëne en minimaliseren de verspreiding van de infectie. De intensiteit van de maatregelen is enerzijds afhankelijk van het begrip wat betreft persoonlijke hygiëne bij degene die besmettelijk is en anderzijds van de risico's voor de omgeving (mogelijkheid van snelle verspreiding, aanwezigheid van groepen met lagere weerstand). De aard en uitgebreidheid van de te nemen maatregelen zijn dan ook afhankelijk van de situatie.

Het bereiden van voedsel door iemand met cryptosporidiosis is sterk af te raden, aangezien op deze wijze veroorzaakte uitbraken zijn beschreven. [Cout09, NHG07]

## 9.4 PROFYLAXE

Geen.

## 9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

**Werk**

Voor gezonde personen is cryptosporidiose een 'selflimiting' darminfectie. In het algemeen is wering dan ook niet zinvol en volstaan goede hygiëneadviezen om transmissie te voorkomen. Indien een geval zich echter voordoet in een setting met personen met een verhoogd risico op ernstig beloop, dan zal afgewogen worden of de besmette persoon tot 2 weken na klinisch herstel tijdelijk geweerd dient te worden, tijdelijk andere werkzaamheden dient te krijgen of dat het in acht nemen van strikte hand- en toilethygiëne voldoende is.

Personen met gastro-enteritisklachten die betrokken zijn bij de bereiding, verpakking of behandeling van eet- en drinkwaren en/of verplegend personeel worden best tijdelijk tewerkgesteld elders in overleg met de arbeidsgeneesheer.

Werkhervatting na klinisch herstel is mogelijk op voorwaarde dat sensibilisatie, hygiënisch werken en toezicht hierop gewaarborgd is. (Europees Parlement 2004).

**School**
Voor gezonde personen is cryptosporidiose een 'selflimiting' darminfectie. In het algemeen is wering dan ook niet zinvol en volstaan goede hygiëneadviezen om transmissie te voorkomen.

**Kinderdagverblijf**
Extra aandacht voor hygiëne (hand- en omgevingshygiëne) is steeds belangrijk. Bij meerdere kinderen met diarree kan het nodig zijn om kinderen met diarree te weren om de transmissie te doorbreken of omdat de verzorging te zwaar wordt.

# 10 Overige activiteiten

## 10.1 MELDINGSPLICHT

Cryptosporidiose is een meldingsplichtige ziekte indien twee of meer personen in een collectiviteit (instelling) besmet zijn.

## 10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

In geval van 2 of meer gevallen in relatie tot (drink)water of voedsel als bron, neemt de dienst Infectieziektebestrijding contact op met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV). Arbeidsgeneeskunde indien van toepassing.

## 10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

-

## 10.4 BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

## 10.5 LITERATUUR


- Bouzid M, Steverding D, Tyler KM. Detection and surveillance of waterborne protozoan parasites. Curr. Opin. Biotechnol. 2008;19:302-6.
- Caccio SM, Pozio E. Advances in the epidemiology, diagnosis and treatment of cryptosporidiosis. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2006;4:429-43.
- Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry R, Widmer G, Akiyoshi DE, Tanriverdi S, et al. *Cryptosporidium* hominis: experimental challenge of healthy adults. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006; 75: 851-7.
- Chako CZ, Tyler JW, Schultz LG, Chiguma L, Beerntsen BT. Cryptosporidiosis in people: it's not just about the cows. J. Vet. Intern. Med 2010;24:37-43.
- Chalmers RM, Davies AP. Minireview: Clinical cryptosporidiosis. Exp. Parasitol. 2010a; 124: 38-46.
- Chalmers RM, Smith R, Elwin K, Clifton-Hadley FA, Giles M. Epidemiology of anthroponotic and zoonotic human cryptosporidiosis in England and Wales, 2004-2006. Epidemiol. Infect. 2010b;1-13.
- Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, Wang C, Jakubowski W, Dupont HL. Infectivity of *Cryptosporidium* parvum in healthy adults with pre-existing anti-C.parvum serum immunoglobulin G. Am J Trop Med Hyg. 1999 Jan;60(1):157-64.
- Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry R, Widmer G, Akiyoshi DE, Tanriverdi S, et al. *Cryptosporidium* hominis: experimental challenge of healthy adults. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006;75:851-7.
- Collinet-Adler S, Ward HD. Cryptosporidiosis: environmental, therapeutic, and preventive challenges. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010;29:927-35.
- Corso P, Kramer M, Blair K, Addiss D, Davis J, Haddix A. Cost of illness in the 1993 waterborne *Cryptosporidium* outbreak, Milwaukee, Wisconsin. Emerg Infect Dis 2003;9 (4):426–31.
- Davies AP, Chalmers RM. Cryptosporidiosis. Brit. Med. J. 2009;339:b4168.
- De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. Clin. Infect. Dis. 2001a;33:280-8.
- De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, van LF, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. Am. J. Epidemiol. 2001b;154:666-74.
- Europees Parlement en de Raad Verordening (EG) nr. 852/2004 van 29 april 2004 inzake levensmiddelenhygiëne [Zie wijzigingsbesluiten].Bijlage 2, H 8, punt 2.
- Ethelberg S, Lisby M, Vestergaard LS, Enemark HL, Olsen KE, Stensvold CR, et al. A foodborne outbreak of *Cryptosporidium* hominis infection. Epidemiol. Infect. 2009;137:348-56.
- Guerrant RL, Van GT, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin. Infect. Dis. 2001;32:331-51.
- Hajdu A, Vold L, Ostmo TA, Helleve A, Helgebostad SR, Krogh T, et al. Investigation of Swedish cases reveals an outbreak of cryptosporidiosis at a Norwegian hotel with possible links to in-house water systems. BMC. Infect. Dis. 2008;8:152.
- Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, Carey JT, Geiseler PJ, Soave R, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. Clin. Infect. Dis. 2000;31:1084-92.
- Huang DB, Chappell C, Okhuysen PC. Cryptosporidiosis in children. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 2004;15:253-9.
- Huetink RE, van der Giessen JW, Noordhuizen JP, Ploeger HW. Epidemiology of *Cryptosporidium* spp. and Giardia duodenalis on a dairy farm. Vet. Parasitol. 2001;102:53-67.

- Hunter PR, Chalmers RM, Syed Q, Hughes LS, Woodhouse S, Swift L. Foot and mouth disease and cryptosporidiosis: possible interaction between two emerging infectious diseases. Emerg. Infect. Dis. 2003;9:109-12.
- Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, Raj N, Syed Q, Chalmers RM, et al. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. Clin. Infect. Dis. 2004;39:504-10.
- Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. Clin. Microbiol. Rev. 2002;15:145-54.
- Insulander M, De Jong B, Svenungsson B. A food-borne outbreak of cryptosporidiosis among guests and staff at a hotel restaurant in Stockholm county, Sweden, September 2008. Euro. Surveill 2008;13.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. J. Water Health 2007;5:1-38.
- King BJ, Monis PT. Critical processes affecting *Cryptosporidium* oocyst survival in the environment. Parasitology 2007;134:309-23.
- Korich DG, Mead JR, Madore MS, Sinclair NA, Sterling CR. Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on *Cryptosporidium* parvum oocyst viability. Appl. Environ. Microbiol. 1990;56:1423-8.
- McDonald AC, Mac Kenzie WR, Addiss DG, Gradus MS, Linke G, Zembrowski E, et al. *Cryptosporidium* parvum-specific antibody responses among children residing in Milwaukee during the 1993 waterborne outbreak. J. Infect. Dis. 2001;183:1373-9.
- Medema GJ, Schets FM, Teunis PF, Havelaar AH. Sedimentation of free and attached *Cryptosporidium* oocysts and Giardia cysts in water. Appl. Environ. Microbiol. 1998;64:4460-6.
- Mercado R, Buck GA, Manque PA, Ozaki LS. *Cryptosporidium* hominis infection of the human respiratory tract. Emerg. Infect. Dis. 2007;13:462-4.
- Mor SM, DeMaria A, Jr., Griffiths JK, Naumova EN. Cryptosporidiosis in the elderly population of the United States. Clin. Infect. Dis. 2009;48:698-705.
- Putignani L, Menichella D. Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen *cryptosporidium*. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2010;2010.
- Quiroz ES, Bern C, MacArthur JR, Xiao L, Fletcher M, Arrowood MJ, et al. An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. J. Infect. Dis. 2000;181:695-700.
- Rose JB. Environmental ecology of *Cryptosporidium* and public health implications. Annu Rev Public Health. 1997;18:135-61.
- Rossignol JF. *Cryptosporidium* and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs. Exp. Parasitol. 2010;124:45-53.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium* parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. J. Infect. Dis. 2001;184:103-6.
- Schets FM, Engels GB, During M, De Roda Husman AM. Detection of infectious *Cryptosporidium* oocysts by cell culture immunofluorescence assay: applicability to environmental samples. Appl. Environ. Microbiol. 2005;71:6793-8.
- Schets FM, Engels GB, Evers EG. *Cryptosporidium* and Giardia in swimming pools in the Netherlands. J. Water Health 2004;2:191-200.
- Schets FM, Van den Berg HH, Engels GB, Lodder WJ, De Roda Husman AM. *Cryptosporidium* and Giardia in commercial and non-commercial oysters (Crassostrea gigas) and water from the Oosterschelde, The Netherlands. Int. J. Food Microbiol. 2007;113:189-94.
- Semenza JC, Nichols G. Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. Euro. Surveill 2007;12:E13-E14
- Smith HV, Caccio SM, Cook N, Nichols RA, Tait A. *Cryptosporidium* and Giardia as foodborne zoonoses. Vet. Parasitol. 2007;149:29-40.

- Ten Hove RJ, Schuurman T, Kooistra M, Moller L, Van Lieshout L, Verweij JJ. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. Clin. Microbiol. Infect. 2007;13:1001-7.
- Thompson RC, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. Adv. Parasitol. 2005;59:77-158.
- Thompson RC, Palmer CS, O'Handley R. The public health and clinical significance of Giardia and *Cryptosporidium* in domestic animals. Vet. J. 2008;177:18-25.
- Teunis PF, Chappell CL, Okhuysen PC. *Cryptosporidium* dose response studies: variation between isolates. Risk Anal. 2002a; 22:175-83.
- Teunis PF, Chappell CL, Okhuysen PC. *Cryptosporidium* dose-response studies: variation between hosts. Risk Anal. 2002b; 22:475-85.
- Verweij JJ, Blange RA, Templeton K, Schinkel J, Brienen EA, van Rooyen MA, et al. Simultaneous detection of Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, and *Cryptosporidium* parvum in fecal samples by using multiplex real-time PCR. J. Clin. Microbiol. 2004;42:1220-3.
- Weitzel T, Wichmann O, Muhlberger N, Reuter B, Hoof HD, Jelinek T. Epidemiological and clinical features of travel-associated cryptosporidiosis. Clin. Microbiol. Infect. 2006;12:921-4.
- Wielinga PR, De Vries A, van der Goot TH, Mank T, Mars MH, Kortbeek LM, et al. Molecular epidemiology of *Cryptosporidium* in humans and cattle in The Netherlands. Int. J. Parasitol. 2008;38:809-17.
- Xiao L. Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: An update. Exp Parasitol. 2010 Jan;124(1):80-9. Epub 2009 Apr 7.
- Xiao L, Feng Y. Zoonotic cryptosporidiosis. FEMS Immunol. Med Microbiol. 2008;52:309-23.
- Xiao L, Ryan UM. Cryptosporidiosis: an update in molecular epidemiology. Curr. Opin. Infect. Dis. 2004;17:483-90.
- Yoder JS, Beach MJ. *Cryptosporidium* surveillance and risk factors in the United States. Exp. Parasitol. 2010;124: 31-9.


## Literatuur bij arboparagrafen


- CDC Prevention & Control of Cryptosporidiosis. Last reviewed/updated November 2, 2010. http://www.cdc.gov/parasites/crypto/prevention.html
- HPA Guidelines. Preventing person-to-person spread following gastrointestinal infections: guidelines for public health physicians and environmental health officers. Vol.7 no.4. December 2004.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious diseases. Seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.
- WIP. Stichting Werkgroep Infectiepreventie. Persoonlijke beschermingsmiddelen (vastgesteld Juli 2008). http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectiepreventie_WIP.


## Literatuur bij Vlaamse wijzingen


- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks with treated recreational water – United States, 2000 – 2014. Morbidity and mortality weekly repot (MMWR) May 2018. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6719a3.htm
- Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. Lancet Infect Dis. 2015 Jan;15(1):85-94.
- Ehsan A, Geurden T, Casaert S, Paulussen J, De Coster L et al. Occurrence and potential health risk of Cryptosporidium and Giardia in different water catchments in Belgium. Environ Monit Assess. 2015 Feb;187(2):6.

- Ehsan MA, Casaert S, Levecke B, Van Rooy L, Pelicaen J et al. Cryptosporidium and Giardia in recreational water in Belgium. J Water Health. 2015 Sep;13(3):870-8.
- Liesbet Van Rooy 1, Edwin Claerebout Het voorkomen van Cryptosporidium en Giardia in zwemwater in Vlaanderen. Vlaams Infectieziektebulletin 2013-5
- Kosek M, Alcantara C, Lima AA, Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an update. Lancet Infect Dis. 2001 Nov;1(4):262-9.
- Wetenschappelijk instituut volksgezondheid (WIV-ISP). Rapport voedsel- en watergerelateerde infectieziekten. Epidemiologische surveillance in België, 2015 en 2016. April 2018. https://epidemio.wiv-isp.be/ID/reports/Voedsel-%20en%20watergerelateerde%20infectieziekten%20-%20Jaarrapport%202015%20en%202016.pdf
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment – Increased Cryptosporidium infections in the Netherlands, United Kingdom and Germany in 2012. Published on 19 Nov 2012. Available on: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/cryptosporidium-infectionss-netherlands-united-kingdomgermany-risk-assessment.pdf