

EPIDEMIOLOGISCH BULLETIN VAN DE VLAAMSE GEMEENSCHAP

NR 41 2002/3

Artikelen

Epidemiologie en kliniek van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

P. Cras, S. Quoilin, F. Van Loock, e.a. p. 1 – 6

Behandeling van latente tuberculose-infecties

K. De Schrijver, L. Van dewalle, H. Boeckx p. 7 - 10

Cluster van *Escheria coli* O157:H7 in Limburg

A. Forier p. 11– 12

Een collectieve diarree na het eten van mosselen of een biotoxine-intoxicatie

K. De Schrijver, I. Maes p. 12 – 13

Registratieoverzichten Peillaboratoria Besmettelijke ziekten

Redactie

Koen DE SCHRIJVER

Annamie FORIER

Ludo MAHIEU

Geert TOP

Viviane VAN CASTEREN

Pierre VAN DAMME

Dirk WILDEMEERSCH

Redactiesecretariaat

Riek IDEMA

Hoofdredactie

Koen De Schrijver

Gezondheidsinspectie Antwerpen
Copernicuslaan 1 bus 5
2018 Antwerpen

TEL.: 03-224 62 04

FAX: 03-224 62 01

e-mail: epidemiologischbulletin@vlaanderen.be

webadres:

<http://www.wvc.vlaanderen.be/epibul>

Verantwoordelijk uitgever:

Dirk Dewolf

Epidemiologie en kliniek van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

P. Cras¹, S. Quoilin², F. Van Loock², B. Van Everbroeck¹

Samenvatting

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJZ) is een spongiforme encefalopathie die gekenmerkt is door een snel evoluerende dementie met myoclonus, cerebellaire ataxie, visusstoornissen, pyramidale en extrapyramidale tekens. De incidentie bedraagt in de meeste landen ongeveer 1 per miljoen inwoners per jaar. In de Vlaamse provincies (cijfers 1998-2001) schommelt de incidentie tussen 0.4 en 2.54 per miljoen inwoners per jaar, terwijl in Wallonië de incidentie tussen 0 en 0.85 per miljoen per jaar bedraagt. In een retrospectief onderzoek van CJZ in ons land schommelt de gemiddelde aanvangsleeftijd rond 62 jaar. Na het rapporteren van de nieuwe variant in het Verenigd Koninkrijk wordt groot belang gehecht aan een goede surveillance van CJZ. In ons land wordt de ziekte gevolgd door een werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad, die bestaat uit neurologen en neuropathologen van de verschillende universitaire diensten. Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) zorgt voor de logistieke ondersteuning van het netwerk, verzamelt gegevens over de bevestigde gevallen en bestudeert de implicaties voor de volksgezondheid. De jaarlijkse rapporten over de Belgische surveillance zijn beschikbaar op de website van het WIV <http://www.iph.fgov.be>. Omdat de dolle koeienziekte voornamelijk een West-Europees probleem is, wordt regelmatig overleg gepleegd met de andere nationale surveillancecentra.

(1) Laboratorium voor Neurobiologie, Born Bunge Stichting, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk

(2) Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, J. Wytsmanstraat 19, 1050 Brussel

Inleiding

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJZ) is een aandoening die deel uitmaakt van de zogenaamde prionziekten of overdraagbare spongiforme encefalopathieën (1). Het prioneiwit (PrP) is een membraan-gebonden eiwit dat koperbindende eigenschappen heeft en dat mogelijk een rol speelt in synaptische plasticiteit (2). Om een onbekende reden kan het prioneiwit een abnormale conformatie aannemen en dan een spongiforme encefalopathie veroorzaken.

Het normale prioneiwit wordt aangeduid met de afkorting PrP^C, terwijl de abnormale vorm aangeduid wordt met PrP^{Sc}, waarbij "sc" staat voor "scrapie" (3). Het gen dat codeert voor PrP is bekend en bij de mens gelegen op chromosoom 20 (4). Spongiforme encefalopathieën worden gekenmerkt door een vorm van het prioneiwit die weerstand biedt tegen afbraak door proteïnase K. Deze encefalopathieën komen voor bij alle mammalia, maar zijn best bekend bij schapen en knaagdieren ("scrapie") (5), bij nertsen en elanden ("chronic wasting disease") (6) en bij het rund ("bovine spongiforme encefalopathie", "dollekoeienziekte", BSE) (7).

Het opduiken van een nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (variant, vCJZ of new variant, nvCJZ) in het Verenigd Koninkrijk, mogelijk veroorzaakt door consumptie van rundsvlees afkomstig van dieren met bovine spongiforme encefalopathie (BSE), heeft heel wat opschudding

veroorzaakt (8). De perceptie dat het ontstaan van BSE het gevolg was van door economische motieven ingegeven manipulaties van de voedselketen, heeft bij de verschillende belangengroepen tot hevige reacties geleid. De media hebben dan ook een belangrijke rol gespeeld in de bewustwording rond deze problematiek (9).

Politici, wetenschappers en bevolking zijn er zich van bewust dat er een potentieel gevaar voor de volksgezondheid bestaat. In navolging van het Verenigd Koninkrijk hebben de meeste Europese landen dan ook een surveillance systeem uitgewerkt om de incidentie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob te volgen (10). In België functioneert dit systeem sinds begin 1998 en bestaat het uit een netwerk van neurologen en anatomopathologen in zeven referentiecentra in de verschillende universiteiten. Mogelijke of waarschijnlijke patiënten worden gemeld aan het referentiecentrum. Als een patiënt overlijdt, wordt al het mogelijke gedaan om een autopsie te verkrijgen in een van de vijf universitaire laboratoria die neuropathologisch onderzoek verrichten. In de afgelopen drie jaren schommelt de autopsieratio van de als "waarschijnlijk" gediagnosticeerde patiënten rond 80%, wat een goede kwaliteit van de surveillance garandeert. De autopsie wordt vergemakkelijkt door in een budget te voorzien voor transport en immunohistochemische technieken. Het register met bevestigde patiënten of "waarschijnlijke"

patiënten die niet aan een autopsie onderworpen werden, wordt bijgehouden door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Een werkgroep werd opgericht in de schoot van de Hoge Gezondheidsraad. Deze werkgroep vergadert tweemaal per jaar om de stand van zaken rond de surveillance te bespreken. Er wordt regelmatig informatie uitgewisseld met werkgroepen op nationaal en Europees vlak.

Kliniek

Er bestaan 4 verschillende vormen van CJZ: in volgorde van voorkomen is de sporadische vorm de belangrijkste, met een incidentie die overal ter wereld ongeveer 1/10⁶ per jaar bedraagt. De incidentie van de iatrogene vorm is sterk afgenomen nadat het uit de hypofyse geëxtraheerde groeihormoon en gonadotroop hormoon vervangen werd door met recombinante technieken geproduceerde hormonen. Met slechts drie bewezen gevallen is corneatransplantatie een uiterst zeldzame wijze van iatrogene transmissie. Kuru (inheems voor "beven") kwam voor bij de Fore-stam in Papoea-Nieuw-Guinea en is nu enkel nog van historisch belang. Het is een aandoening waarvan de beschrijving veel heeft bijgedragen tot de kennis van de overdraagbaarheid van de spongiforme encefalopathieën, maar die na het verbieden van ritueel karnibalisme verdwenen is.

Tabel 1 Criteria voor de diagnose van ziekte van Creutzfeldt-Jakob

Mogelijke CJZ	Snel evolutieve dementie (evolutie sinds minder dan 2 jaar met een normaal of abnormaal EEG) en tenminste 2 van de volgende klinische tekens: • myoclonieën (1), visus-(1) of cerebellaire stoornissen • pyramidale of extrapyramidale aantasting of akinetisch mutisme
Waarschijnlijke CJZ	Snel evolutieve dementie met een typisch EEG (2) of / en een positief onderzoek van het proteïne 14-3-3 in het CSV en tenminste 2 van de volgende klinische tekens: • myoclonieën (1), visus-(1) of cerebellaire stoornissen • pyramidale of extrapyramidale aantasting of akinetisch mutisme
Bevestigde CJZ	Een mogelijke of waarschijnlijke CJZ bevestigd door neuropathologisch onderzoek

(1) vroegtijdige tekens

(2) trage en diffuse dysritmie, samen met periodieke piekgolfcomplexen

Tabel 2 Criteria voor de diagnose van de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

I	A. Progressieve neuropsychiatrische stoornis B. Ziekte duurt langer dan zes maanden C. Routineonderzoeken sluiten andere mogelijkheden uit D. Geen iatrogene blootstelling gekend
II	A. Vroegtijdige psychiatrische symptomen B. Blijvende pijn C. Ataxie D. Myoclonus of chorea of dystonie E. Dementie
III	A. Abnormaal EEG maar niet karakteristiek voor de sporadische vorm of niet-uitgevoerd EEG B. Bilateraal hyperintens signaal ter hoogte van thalamus op de MRI
IV	A. Amandelbiopsie toont immunoreactiviteit voor prioneiwit

Bevestigd ("definite") geval: IA en bevestigd door neuropathologisch onderzoek

Waarschijnlijk ("probable") geval: criterium I plus vier symptomen van II en IIIA en IIIB of criteria I en IV

Mogelijk ("possible")geval: criterium I plus vier symptomen van lijst II en IIIA

Voornamelijk vrouwen en kinderen aten de hersenen van overleden stamgenoten en liepen zo het risico om de ziekte te ontwikkelen. De familiale vorm is beschreven in enkele tientallen stambomen en kent een zeer variabel fenotype, dat mede bepaald wordt door een polymorfisme in codon 129 van het priongen. Ten slotte werd de nieuwe variant van CJZ (vCJZ) in 1996 beschreven door Will et al. als een aandoening die vooral optreedt bij jongere personen en die gekenmerkt wordt door een langdurig ziekteverloop (8).

De sporadische vorm van CJZ is een snel evolutieve dementie die optreedt rond de leeftijd van 60 (± 9) jaar en vaak gepaard gaat met focale neurologische uitvalsverschijnselen en myoclonieën (11). De ziekte begint meestal met gedragsstoornissen, snel evolutieve geheugenstoornissen en gaat gepaard met onwillekeurige bewegingen onder de vorm van myoclonieën, ataxie en pyramidale en extrapyramidale aantasting die aanleiding geven tot onhandigheid, gang- en evenwichtsstoornissen. De ziekte evolueert snel, gemiddeld over minder dan één jaar en leidt onvermijdelijk tot de dood. Behandeling is tot op heden onmogelijk. De diagnose wordt in de eerste plaats gesteld aan de hand van het klinisch beeld, maar enkele onderzoeken kunnen de

diagnostiek vergemakkelijken, mits ze toegepast worden in de juiste klinische context. De nieuwe variant van de ziekte wordt gekenmerkt door een langduriger ziekteverloop en treedt voornamelijk op bij jongere personen, alhoewel de leeftijdsspreiding nu 12 tot 74 jaar bedraagt. Het klinisch beeld lijkt ook wat verschillend te zijn, met een lange prodromale fase die gekenmerkt wordt door angst, depressie en gedragsstoornissen, meestal gedurende meer dan zes maanden (12). Pijnlijke paresthesiën kunnen eveneens vroegtijdig optreden. Dit wordt gevolgd door een fase met evenwichtsstoornissen, myoclonieën en andere neurologische afwijkingen, waarbij de geheugenstoornissen minder op de voorgrond staan dan het geval is bij de klassieke sporadische vorm. Zoals bij de andere vormen volgt er nadien een fase van akinetisch mutisme, waarbij de patiënt volledig zorgbehoevend wordt en waarbij nog weinig of geen contact mogelijk is. Bij de nieuwe variant overlijden de patiënten na een ziekteverloop van gemiddeld twee jaar (12).

Diagnostische testen

De diagnose is in de eerste plaats gebaseerd op de klinische symptomatologie en de snelle evolutie van het ziektebeeld. Onderzoek van bloed en urine levert meestal

geen afwijkingen op, hoewel sommige patiënten om een onverklaarbare reden een stijging tonen van de transaminasen (13). Het elektro-encefalogram (EEG) levert vaak belangrijke diagnostische informatie, omdat bij ongeveer 75% van de patiënten een typisch piek-golfpatroon aan 3Hz gevonden wordt (14). De beeldvorming met behulp van magnetische-resonantie imaging (MRI) toont reeds vroegtijdig in het ziekteverloop afwijkingen in het striatum. In de nucleus caudatus en het putamen kan op T2 gewogen beelden een hyperintensiteit bestaan die afneemt volgens een antero-posterieure gradiënt (15). Soms vindt men een gelijkaardige hyperintensiteit in de cortex. De MRI toont bij de nieuwe variant voornamelijk afwijkingen in het posterieur thalamisch of het zogenaamde "pulvinar"- gedeelte (12). In het CSV kan door middel van immunoblot een proteïne worden opgespoord, het 14-3-3-eiwit, dat aanwezig is bij ongeveer 95% van de patiënten met de klassieke sporadische vorm en slechts bij 50% van de patiënten met de nieuwe variant (16). In de juiste klinische context heeft dit onderzoek een hoge specificiteit van meer dan 90%, maar er zijn vals-positieve resultaten bij een reeks andere neurologische aandoeningen zoals virale encefalitis, beroerte en andere oorzaken van dementie zoals diffuse Lewy body disease (16).

De definitieve diagnose is gebaseerd op neuropathologisch onderzoek van de hersenen, waarbij de typische triade van spongiose, neuronenvlies en reactieve gliose gebruikt wordt als diagnostisch criterium (17). De spongiose mag niet door een andere aandoening te verklaren zijn (b.v. de ziekte van Alzheimer). Een belangrijk instrument is de immunohistochemie met gebruik van specifieke antilichamen, gericht tegen het prionewit. De diagnose kan eveneens bevestigd worden door transmissie-experimenten met hamsters en andere diersoorten. In de praktijk wordt deze bio-assay weinig toegepast omwille van de lange incubatieduur (18).

Komt er een epidemie van de nieuwe variant?

Nadat in 1996 de eerste 10 patiënten met vCJZ werden beschreven, werden in totaal 114 patiënten in Europa gerapporteerd (toestand op 12 april 2002), waarvan 108 in het Verenigd Koninkrijk, 4 in Frankrijk en telkens 1 in Ierland en Sicilië (8,19). Mathematische modellen die rekening houden met het aantal geobserveerde patiënten, de vermoede incubatieduur en de blootstelling van de bevolking zijn op dit moment nog niet in staat om enig houvast te bieden en de voorspellingen lopen dus erg uiteen. De blootstelling aan de dollekoeienziekte is zonder twijfel het belangrijkste geweest in het Verenigd Koninkrijk in de periode 1980-1996, maar door import van Brits rundvlees en door inheemse gevallen van dollekoeienziekte werd ook onze eigen bevolking tot op zekere hoogte blootgesteld. Er zijn talrijke variabelen die het optreden van de nieuwe variant van CJZ bij de mens kunnen beïnvloeden: de manier waarop men blootgesteld is geworden, de intensiteit van de blootstelling met eventuele cumulatieve effecten ervan en erfelijke factoren. De infectieuze efficiëntie van eten van besmet vlees is waarschijnlijk zeer laag, maar ze is niet nauwkeurig bekend bij de mens. De efficiëntie van de infectie beïnvloedt in de eerste plaats de incubatieduur,

zoals men heeft kunnen observeren bij iatrogene CJZ-patiënten. De incubatieduur van de iatrogene vorm van CJZ is variabel, maar bedraagt gemiddeld 54 maanden (19-120, n=7) na dura implantatie en 12 jaar (4-30, n=23) na inspuiting van groeihormoon. De incubatieduur van vCJZ is onbekend, maar zal zeker 12 tot 15 jaren bedragen en wellicht meer. Deze bekende en wellicht nog onbekende factoren zullen het aantal patiënten met vCJZ gaan bepalen. Op dit ogenblik zijn er dus onvoldoende gegevens om de te verwachten omvang van een eventuele vCJZ-epidemie in te schatten. Als er de komende jaren geen dramatische stijging is van het aantal nieuwe gevallen in het Verenigd Koninkrijk, zal de epidemie vermoedelijk beperkt blijven tot enkele honderden patiënten en zal op het Europese continent het aantal patiënten tot enkele tientallen beperkt blijven.

Overdraagbaarheid van CJZ bij de mens

Transmissie van de sporadische vorm CJZ is beschreven door het inspuiten van uit besmette hypofyseweefsel geproduceerde bereidingen van groeihormoon en gonadotrofine en door transplantatie van cornea en dura mater (20-28). Ook gebruik van onvoldoende gesteriliseerde elektroden en neurochirurgisch instrumentarium werd verantwoordelijk geacht voor het overdragen van de aandoening (29). Tenslotte zijn er enkele gevallen van CJZ beschreven bij neurochirurgen en laboratoriumpersoneel, die doen veronderstellen dat het werken met besmet weefsel een gevaar kan inhouden (30). Aangezien het gaat om anekdotische gevallen, is het echter niet uitgesloten dat het hier gaat om een toevallige samenloop van omstandigheden. Bloedtransfusie levert waarschijnlijk geen gevaar voor overdracht (31, 32). Er zijn in de literatuur talrijke studies verschenen die de ontvangers van bloed van patiënten die nadien CJZ ontwikkeld hebben, opgevolgd hebben. Geen van deze studies heeft kunnen

aantonen dat ontvangen van bloed van een donor die later bleek CJZ ontwikkeld te hebben, enig verhoogd risico inhield. Aangezien het prionewit in de nieuwe variant ook kan worden aangetoond in lymfeweefsel, is het mogelijk dat de situatie hier anders is (33). Experimenten hebben aangetoond dat BSE bij schapen kan worden overgedragen door de transfusie van een belangrijke hoeveelheid bloed. Dit was ook mogelijk in het presymptomatische stadium. Het is dus niet uitgesloten dat hetzelfde zou kunnen gebeuren tijdens transfusies bij de mens. Bovendien is op dit ogenblik onbekend hoeveel donoren de nieuwe variant van CJZ potentieel incuberen. Het risico op eventuele blootstelling en de eigenlijke transmissie bij recipiënten van bloed is dus niet nul (32). Vandaar dat meerdere landen maatregelen hebben genomen om dit kleine risico verder in te dijken. Donorselectie is een procédé dat toepasbaar is op die landen waar de donorpopulatie weinig blootgesteld is geweest. Familieleden van CJZ-patiënten of patiënten die zelf bloed of groeihormooninjecties ontvangen hebben worden in vele landen uitgesloten. Alle Europese landen waren donoren die langer dan zes maanden in het Verenigd Koninkrijk verbleven in de periode 1980-1996.

Ontsmettingsmethoden voor ziekenhuizen

Voor gezondheidswerkers bestaat er geen risico op overdracht van het agens van de spongiforme encefalopathieën door contact met de patiënt of met excreties. Hersenen en cerebrospinaal vocht bevatten de grootste hoeveelheid infectieus materiaal. Er kon echter geen prionewit worden gedetecteerd in feces, urine, tranen, zweet, speeksel noch opperhuid of haren. Het prionewit is resistent tegen talloze procédés die worden toegepast voor de ontsmetting of bij de sterilisatie van medische instrumenten.

De Wereldgezondheidsorganisatie erkent op dit ogenblik 3 inactiverings-procédés: thermische inactivering door stoom op hoge temperatuur (autoclaaf op 134°C gedurende 18 à 30 minuten), chemische inactivering door Natriumhypochloriet (NaOCl) à 2% in vrij chloor gedurende 1 uur op kamertemperatuur) of door Natriumhydroxide (NaOH) 2M gedurende 1 uur op kamertemperatuur). Geen enkel procédé waarborgt absolute ontsmetting van het materiaal. Deze

ontsmettingsprocédés zijn agressiever dan gebruikelijk. Men kan dan ook het best de aanbevelingen van de fabrikant raadplegen om zich ervan te vergewissen dat instrumenten bestand zijn tegen het ontsmettingsprocédé. In het algemeen tast natriumhypochloriet oxideerbare metalen (nikkel, ijzer, roestvrij staal) aan. Voor instrumenten van titanium kan deze oplossing echter wel worden toegepast. Natriumhydroxyde mag niet gebruikt worden voor aluminium-

instrumenten wegens oxidatie en is ook niet toepasbaar voor rubber materiaal. Recent heeft de Hoge Gezondheidsraad in samenwerking met het WIV richtlijnen gepubliceerd die gebruikt kunnen worden om het risico van blootstelling in de ziekenhuizen te evalueren en te beperken (beschikbaar op internet <http://www.iph.fgov.be>).

Besluit

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob is een zeldzame oorzaak van dementie. Ze heeft een potentieel belang gekregen voor de volksgezondheid sinds de beschrijving van de nieuwe variant en sedert men een verband heeft aangetoond met de dollekoeienziekte. Hoewel de diagnose in de eerste plaats klinisch is en gebeurt door uitsluiting van andere aandoeningen, kunnen verschillende diagnostische technieken zoals EEG, MRI en onderzoek van cerebrospinaal vocht van nut zijn. Dankzij een surveillancenetwerk met referentiecentra in alle universiteiten en het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid zal men in staat zijn eventuele patiënten met de nieuwe variant in ons land op te sporen.

Summary

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a spongiform encephalopathy characterized by a rapidly progressive dementia with myoclonus, cerebellar ataxia, visual disturbances, pyramidal and extrapyramidal signs. In most countries the incidence is about 1 per million inhabitants per annum. In Flemish Provinces (1998-2001, the incidence varies between 0.4 and 2.54 per million per annum, whereas in Wallonia, it lies between 0 and 0.85 per million per annum. A retrospective study of CJD has been conducted in Belgium which reveals that the average starting age is about 62 years. Because a new variant has been reported in the United Kingdom, great weight is attached to good CJD surveillance which has been organized in almost every European country, including Eastern European countries. In Belgium, the disease is monitored by the Health Council of Medicine, in close collaboration with the university departments of neurology and neuropathology. The Scientific Institute of Public Health is responsible for the logistic support of the network. It collects data on the confirmed cases and studies the public health implications. The annual reports on the Belgian surveillance are available on the website of the Scientific Institute of Public Health: <http://www.iph.fgov.be>. As bovine spongiform encephalopathy occurs in Western Europe, the other national surveillance centres are consulted with at regular intervals.

Literatuur

1. Haltia M. Human prion diseases. *Annals of Medicine* 2000;32(7):493-500.
2. Wong BS, Venien_Bryan C, Williamson RA, Burton DR, Gambetti P, Sy MS, et al. Copper refolding of prion protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000;276(3):1217-24.
3. Bendheim P, Bockman J, McKinley M, Kingsbury D, Prusiner S. Scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins share physical properties and antigenic determinants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(4):997-1001.
4. Kretzschmar H, Stowring L, Westaway D, Stubblebine W, Prusiner S, Dearmond S. Molecular cloning of a human prion protein cDNA. *DNA* 1986;5(4):315-24.
5. Gajdusek D. Slow virus diseases of the central nervous system. *Am J Clin Pathol* 1971;56(3):320-32.
6. Guiryo DC, Williams ES, Yanagihara R, Gajdusek DC. Immunolocalization of scrapie amyloid (PrP27-30) in chronic wasting disease of Rocky Mountain elk and hybrids of captive mule deer and white-tailed deer. *Neurosci Lett* 1991;126(2):195-8.

7. Gibbs CJ J, Bolis C, Asher D, Bradley R, Fite R, Johnson R, et al. Recommendations of the International Roundtable Workshop on Bovine Spongiform Encephalopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200(2):164-7.
8. Will R, Ironside J, Zeidler M, Cousens S, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347(9006):921-5.
9. Dixon B. Mediawatch. Mad minister disease? *Curr Biol* 1996;6(3):221.
10. Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de_Silva R, Zeidler M, et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53(7):747-54.
11. Brandel JP. Clinical aspects of human spongiform encephalopathies, with the exception of iatrogenic forms. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1999;53(1):14-8.
12. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* 2000;47(5):575-82.
13. Tanaka M, Iizuka O, Yuasa T. Hepatic dysfunction in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1992;42(6):1249.
14. Steinhoff B, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53(2):162-6.
15. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199(3):793-8.
16. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335(13):924-30.
17. Van Everbroeck B, Pals P, Dziedzic T, Dom R, Godfraind C, Sciort R, et al. Retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in Belgium: neuropathological findings. 2000;99(4):358-64.
18. Gibbs CJ J, Gajdusek D. Transmission and characterization of the agents of spongiform virus encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1971;49:383-410.
19. Ironside J, Sutherland K, Bell J, McCardle L, Barrie C, Estebeiro K, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: neuropathological and clinical features. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1996;61:523-30.
20. Liscia RM, Brinar V, Miklić P, Barsić B, Himbele J. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a lyophilized dura mater graft. *Acta Medica Croatica* 1999;53(2):93-6.
21. Shimizu S, Hoshi K, Muramoto T, Homma M, Ironside JW, Kuzuhara S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with florid-type plaques after cadaveric dura mater grafting. *Archives of Neurology* 1999;56(3):357-62.
22. Thadani V, Penar P, Partington J, Kalb R, Janssen R, Schonberger L, et al. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. Case report. *J Neurosurg* 1988;69(5):766-9.
23. Pocchiari M, Masullo C, Salvatore M, Genuardi M, Galgani S. Creutzfeldt-Jakob disease after non-commercial dura mater graft [letter; comment]. *Lancet* 1992;340(8819):614-5.
24. Fradkin J, Schonberger L, Mills J, Gunn W, Piper J, Wysowski D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA* 1991;265(7):880-4.
25. Koch T, Berg B, De Armond S, Gravina R. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985;313(12):731-3.
26. New MI, Brown P, Temeck JW, Owens C, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Preclinical Creutzfeldt-Jakob disease discovered at autopsy in a human growth hormone recipient. *Neurology* 1988;38(7):1133-4.
27. Norrby E. Pituitary growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986;325:116-24.
28. Gandhi S, Lamberts D, Perry H. Donor to host transmission of disease via corneal transplantation. *Surv Ophthalmol* 1981;25(5):306-11.
29. Gibbs CJ, Jr., Asher DM, Kobrine A, Amyx HL, Sulima MP, Gajdusek DC. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(6):757-8.
30. Berger J, David N. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology* 1993;43(1):205-6.
31. Esmonde T, Will R, Slaterry J, Knight R, Harries-Jones R, de Silva R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993;341(8839):205-7.
32. Foster PR. Prions and blood products. *Annals of Medicine* 2000;32(7):501-13.
33. Dealler S. A matter for debate: the risk of bovine spongiform encephalopathy to humans posed by blood transfusion in the UK. *Transfus Med* 1996;6(3):217-22.

Behandeling van latente tuberculose-infecties

K. De Schrijver¹, L. Vandewalle¹, H. Boeckx¹

Samenvatting

De behandeling van een latente tuberculose-infectie impliceert minimaal een zes maanden durende monotherapie met isoniazide. Deze behandeling reduceert het risico op actieve tuberculose met 70 tot 90%. De diagnose wordt gesteld op basis van een positieve tuberculine-huidtest die niet vergezeld gaat van bijkomende ziekte tekens. Het al of niet positief zijn van deze test is afhankelijk van de diameter en de hardheid van de huidinduratie. De follow-up van de test hangt af van de mate van contact met een tuberculosepatiënt, de leeftijd en de aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van tuberculose.

Inleiding

Een latente tuberculose-infectie is een besmetting met het *Mycobacterium tuberculosis*-complex waarbij op basis van een positieve tuberculinetest de besmetting evident is maar waar geen orgaan-aantasting kan aangetoond worden. Zowel bij de interpretatie van de huidtest, als wat betreft de consequenties naar therapie toe, bestaat er heel wat onduidelijkheid. De voorgestelde gevallen zijn daar een illustratie van. In de provincie Antwerpen zijn er in 2001 verschillende boeiende onderzoeken uitgevoerd in het kader van contactopsporing van tuberculosepatiënten. Twee van die gevallen willen we u voorstellen en dit wegens de omvang van het onderzoek, de resultaten en de aandacht die er door de media aan besteed is.

Ziektegeschiedenis

Casus A. Tussen maart 2000 en november 2001 zag men in de

gevangenis van Antwerpen drie gevallen van open longtuberculose bij de gedetineerden. De controleonderzoeken die bij het personeel werden uitgevoerd, leverden in totaal 22 (13,7%) positieve tuberculinetesten op, bij ongeveer 160 personeelsleden. Deze personen werden doorverwezen voor verdere follow-up en enkelen kregen chemoprophylaxe toegediend. Bij één personeelslid werd een gesloten longtuberculose vastgesteld.

Deze vondsten gaven aanleiding tot heel wat onrust en angst bij het personeel.

Casus B. Tussen juni 2000 en oktober 2001 zijn er in Baarle-Nassau (NL) zes gevallen van open longtuberculose in kaart gebracht bij Nederlandse twintigers die de infectie vermoedelijk via het uitgaanscircuit hadden opgelopen (1). Ook bij een Belgische vrouw uit

de omgeving werd de diagnose gesteld van besmettelijke longtuberculose. De besmettingen zouden zich voorgedaan hebben in discotheken, eethuizen en cafés van de streek. Aangezien Baarle-Nassau innig vervlochten is met Baarle-Hertog, kreeg de Nederlandse problematiek ook een Belgisch staartje. Door de moeilijke omschrijfbaarheid van de contactpopulatie; "de uitgaanswereld" werden begin december 2001 ongeveer 2500 uitgaanscontacten gescreend door middel van een tuberculinetestonderzoek en een RX-thoraxopname. Van die personen waren er 369 van Belgische origine. Bij 22 van hen werd een tuberculinetest van ≥ 10 mm vastgesteld. Negen personen werden doorverwezen voor chemoprophylaxe omdat een sterk vermoeden bestond van een onderliggende tuberculose-infectie.



(1) Gezondheidsinspectie Antwerpen

Bespreking

Casus A is een mooie illustratie van de tuberculoseproblematiek in een gevangenisinstelling. Een gevangenis is nog steeds een omgeving waar mensen verblijven die om tal van redenen een verhoogd risico lopen op tuberculose, zoals sociale marginalisering, verhoogd intraveneus druggebruik en een sterkere graad van verwantschap met landen waar de prevalentie van tuberculose verhoogd is. Verder interfereren ook factoren zoals overbezetting, grote mobiliteit van de gevangenen tussen de verschillende instellingen en problemen met de organisatie van het arbeidsgeneeskundig toezicht van gevangenispersoneel. Een systematische jaarlijkse screening van gevangenispersoneel met een intradermotest en vroegtijdig RX-thorax onderzoek van de gedetineerden bij intrede in de inrichting zou de aanpak op korte termijn kunnen optimaliseren.

Casus B wijst erop dat tuberculose ook nu nog, niet alleen een ziekte is van "hoog" risicogroepen. Ook jonge gezonde mensen kunnen, als ze lang genoeg in contact zijn geweest met een tuberculosebron, als ze pech hebben, geïnfecteerd raken. Van discotheken en dansings is al uit vroegere enquêtes gebleken dat ze kunnen fungeren

als besmettingshaarden. Gelet op het aantal contacten, de intensiteit en de duur ervan is het actief opzoeken van deze contacten in dergelijke milieus vrij breed. Ook bij deze casus worden we geconfronteerd met de problemen van de interpretatie van tuberculinetests en het al of niet voorschrijven van medicatie.

Latente infecties of orgaaninfecties

Binnen het begrip tuberculose kan men spreken van latente infecties en orgaaninfecties die al of niet besmettelijk zijn. Besmettelijke infecties zijn ziekten waarbij tuberculosebacillen via de luchtwegen verspreid worden in de omgeving. Op die manier kan een patiënt al hoestend, niezend, sprekend of lachend anderen besmetten. Besmettelijke tuberculosepatiënten en personen met orgaaninfecties moeten sowieso behandeld worden (2). Het gaat hier dan om een meervoudige langdurige antibioticatherapie. Patiënten met latente infecties komen in aanmerking voor monotherapie met tuberculostatica. Bepalend hiervoor is de interpretatie van de intradermotest.

Tuberculinehuidtest

Een tuberculinehuidtest (intradermotest, test van Mantoux, TT) is

een onderzoek waarbij gezuiverd tuberculine (PPD (purified proteïne derivative.) RT23 aan 2.T.U. 1/10 ml van het Statens SerumInstitut (Kopenhagen) intradermaal ter hoogte van de strekzijde van de onderarm wordt ingespoten met een tuberculinespuitje. Op zijn vroegst 72 uur en uiterlijk vijf dagen na de injectie wordt de huidreactie afgelezen: de induratie is belangrijk, de roodheid van de reactie niet. Zowel de grootte als het type van de induratie moet geëvalueerd worden. Het type induratie wordt bepaald door de hardheid van de reactie (zeer hard of blaarvorming (I), hard (II), zacht/hard (III) en week (IV)). De grootte van de induratie wordt uitgedrukt in millimeters (zie tabel 1) (3).

De voornaamste indicaties voor het uitvoeren van een TT

- contactpersonen van een patiënt met open tuberculose (laryngeale of bronchiale tuberculose)
- personen die regelmatig in contact komen met mogelijke tuberculosepatiënten (risicogroepen) of met besmette producten (laboratoriumpersoneel)
- kinderen die uit landen komen met hoge tuberculoseprevalentie

Tabel 1 Interpretatie van de tuberculinetest

Induraties < 5 mm:	• negatief
Induraties 5-9 mm:	• negatief bij goede gezondheidstoestand • positief bij HIV-patiënten en bij immunologische onderdrukking van de weerstand (immunosuppressieve behandeling of ziekte) • twijfelachtig bij recent contact met besmettingsbron
Induraties 10-17 mm:	• twijfelachtig bij goede gezondheidstoestand en bij recente BCG • positief bij risicopersonen (gevangenen, IV-druggebruikers, asielzoekers en personen die frequent met deze groepen in contact staan) • positief bij personen met belangrijke co-morbiditeit als diabetes mellitus, silicose, alcoholisme, nierinsufficiëntie, gastrectomie, gastrojeunale bypass, uitgesproken ondervoeding • positief bij personeel, werkzaam in laboratoria voor onderzoek op mycobacteriën • positief bij recent contact met besmettingsbron • positief bij kinderen tot vijf jaar • positief vanaf 65 jaar
Induraties ≥ 18 mm:	• positief, ook na vroegere BCG-vaccinatie

Oorzaken van vals positieve TT-resultaten :

- de toediening van een te hoge dosis tuberculine
- een besmetting met atypische niet-tuberculeuze mycobacteriën
- een recente BCG-vaccinatie (<5 jaar). Grote en harde induraties zijn echter nooit het gevolg van een BCG-vaccinatie.

Vals-negatieve TT-resultaten kunnen te wijten zijn aan:

- een foute toediening van de intradermotest of het gebruik van vervallen tuberculine
- een onderdrukte immunologische weerstand
- een virale infectie op het ogenblik van de test of een recente (<6 weken) vaccinatie met een levend vaccin (mazelen-bof- rodehond of gele koorts).
- de leeftijd van de patiënt (< 1 jaar of > 65 jaar).
- het uitvoeren van de test tijdens de pre-allergische periode van 3 tot 8 weken die volgt op de tuberculeuze infectie
- ernstige tuberculoseziekte vóór of in het begin van de behandeling (later in de behandeling wordt de TT dan positief).

De tabel is gebaseerd op basis van richtlijnen van de CDC, de American Thoracic Society (ATS) (2) en op de richtlijnen van de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT)(4). Mede door het feit dat correcte intradermale toediening van de test vrij moeilijk is en dat het aflezen van de huidreactie subjectief is voor wat betreft de hardheid van de induratie, is het begrijpelijk dat noch de gevoeligheid, noch de specificiteit van de TT perfect zijn. Ook bij personen die niet geïnfecteerd zijn met de tuberkelbacteriën kan een induratie ontstaan en de test kan negatief uitvallen bij personen met actieve tuberculose. De klinisch belangrijke positieve voorspellende waarde van de test blijft echter

afhankelijk van de prevalentie van tuberculose in de bevolking.

Naast de positieve voorspellende waarde van de TT, is het voor onderzochte personen van belang om zoveel mogelijk vals positieve en vals negatieve uitslagen te vermijden.

Follow-up van de tuberculine-test

Bij een negatieve TT is geen verder onderzoek nodig, tenzij het gaat om een contactpersoon van een patiënt met open tuberculose: dan is het raadzaam de TT na twee maanden te herhalen. Bij kinderen van vijf jaar of jonger moet onmiddellijk na de eerste TT een behandeling van latente tuberculose gestart worden: deze therapie kan al of niet voortgezet

worden al naargelang het resultaat van de tweede TT, twee maanden later.

Bij personen met een positieve TT wordt een RX- thorax genomen om actieve tuberculose uit te sluiten. Er moet ook een klinisch onderzoek uitgevoerd worden om eventueel extrapulmonale tuberculose te diagnosticeren.

In geval van een twijfelachtige positieve TT moet, na 2 maanden, een controle-TT uitgevoerd worden.

Voordat men een behandeling van latente tuberculose-infectie start, moet bij personen met leverlijden, alcoholici, zwangere vrouwen, vrouwen in het postpartum en oudere personen die medicatie innemen voor een chronische aandoening, de leverfunctie worden nagekeken.

Behandeling van latente tuberculose-infectie

De voornaamste indicaties voor behandeling van latente tuberculose-infectie

Personen met positieve TT die:

- een bewezen "virage" hebben
- vijf jaar of jonger zijn
- recent contact hadden met een patiënt met sputum positieve tuberculose
- HIV-positief of IV-druggebruiker zijn

Personen met een negatieve TT:

- die verminderde immunologische weerstand hebben. Het relatieve risico (RR) om tuberculose door te maken voor een patiënt met diabetes mellitus die positief reageert op de tuberculinetest, is viermaal hoger dan het risico van een diabetes patiënt met een negatieve test; bij silicose is het RR= 30, bij nierdialysepatiënten 10 en bij carcinoom patiënten 16 (1);
- die vijf jaar of jonger zijn en recent contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt: deze kinderen moeten gedurende minimum twee maanden behandeld worden voor latente tuberculose-infectie tot het resultaat van de tweede TT bekend is. Indien de tweede TT positief is wordt die behandeling voortgezet.

De eerstekeuzebehandeling van latente tuberculose-infectie is negen maanden isoniazide (INH), aan 5 mg/kg per dag met een maximum-dosis van 300 mg per dag. Aangezien er belangrijke problemen zijn om de compliance te garanderen van personen die veelal asymptomatisch zijn, is deze behandeling teruggebracht naar zes maanden. Bij HIV-patiënten en kinderen blijft de aanbevolen duur van de behandeling voor latente tuberculose-infectie echter negen maanden. Het toedienen van INH gedurende zes maanden zou het risico op ontwikkeling van actieve tuberculose reduceren met 70 tot 90% (4). Ook medicamenten anders dan INH hebben hun efficiëntie bewezen voor de behandeling van bepaalde gevallen van latente tuberculose-infecties. Andere therapie-schema's moeten gebeuren in

samenspraak met een tuberculo-sespecialist.

In geval van fibrotische letsels op RX- thorax, moet een latente infectie behandeld worden met een bithérapie (INH, aangevuld met rifampicine gedurende zes maanden).

Tijdens de behandeling is een regelmatig klinisch onderzoek voor mogelijke nevenwerkingen en therapietrouw aangewezen. Aangezien de belangrijkste nevenwerking van INH de hepatotoxiciteit is, moet de leverfunctie maandelijks gecontroleerd worden bij personen met gestoorde levertests. Naast de levertoxiciteit kan INH ook perifere neuropathie veroorzaken, meer bepaald bij bejaarden, zwangere vrouwen en diabetici, patiënten met nierinsufficiëntie, ondervoeding of alcoholisme. Ter voorkoming hiervan wordt aanbevolen preventief pyridoxine aan de behandeling

te associëren in een dosis van 10 mg per dag.

Bij de evaluatie van het al of niet behandelen van personen zonder verhoogd risico, moet rekening worden gehouden met de notie "nauw" contact, de implicaties van de behandeling, de waarden en individuele wensen van de patiënt en met het gedrag van de patiënt. Dat de patiënt en zijn omgeving grondig betrokken moeten worden bij de beslissing, hangt ook samen met de lange duur van behandeling. Een periode van zes maanden dagelijks medicatie nemen is een belastende act die motivatie en begeleiding veronderstelt.

Dankwoord

Graag onze dank aan An Aerts van de VRGT voor het nalezen en bijsturen van de tekst.

Summary

A latent tuberculosis infection is treated with a monotherapy of isoniazide for at least 6 months. Treatment of latent tuberculosis infection reduces the risk to develop tuberculosis disease with 70 to 90%. A diagnosis of a latent tuberculosis infection is established when a person without tuberculosis signs has a positive tuberculin test. The test result depends on the size and type of the induration of the skin, and the follow up is guided by the degree of vicinity with the source of infection, the age of the patient and the patient's risk factors.

Literatuur

1. Van Nispen-Dobrescu R. Explosie van tuberculose in Baarle-Nassau /Baarle-Hertog. Infectieziekten bulletin 2002; 3: 114-5.
2. Centers for Disease Control /Ameri moet can Thoracic Society. Targeted tuberculin testing. Treatment of latent tuberculosis Infection, MMWR June 2000 Vol 49, RR-6.
3. Gyselen A. Het nut en de onzekerheden van de tuberculinetest. VRGT-Berichten 2001;1:7-84.
4. VRGT. Richtlijnen in verband met de tuberculinetest en de chemoprophylaxe, Brussel 1994.

BERICHTEN

Seminarie "Diagnose en Surveillance van Infectieuze aandoeningen", 22 november 2002

Jaarlijks organiseert de dienst Epidemiologie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) in samenwerking met de Belgische Vereniging voor Klinische Biologie, een seminarie over "Diagnose en Surveillance van Infectieuze Aandoeningen".

Dit jaar heeft het (18e) seminarie plaats op vrijdag 22 november 2002 in het Cultureel- en Congrescentrum van Sint-Pieters-Woluwe. Voor deelname dient men vòòr 12 november 2002 in te schrijven. Voor het volledige programma, inschrijving en verdere inlichtingen kan men terecht bij Mevr. G. Ducoffre, (WIV), J. Wytsmanstraat 14, 1050 Brussel.

Tel: 02-642 57 77, fax: 02-642 54 10, e-mail: genevieve.ducoffre@iph.fgov.be

Cluster van *Escherichia coli* O157:H7 in Limburg

A. Forier¹

Op 16 november 2001 ontving de Gezondheidsinspectie van Limburg een melding van 4 bevestigde gevallen en één mogelijk geval van diarree, veroorzaakt door *Escherichia coli* O157:H7. Een jongen van 2 jaar en een dame van 70 jaar ontwikkelden een hemolytisch uremisch syndroom (HUS) waarvoor behandeling in een universitair ziekenhuis nodig was. Het was de eerste keer dat men in België een cluster van *E. coli* O157:H7 kon vaststellen.

Ziektegeschiedenis

Begin november maakten vijf personen, waarvan een jongen van 2 jaar, zijn zus van 6 jaar, een man van 45 jaar, een vrouw van 43 jaar en een vrouw van 70 jaar een enteritis door. Bij drie patiënten zag men een bloederige diarree. Vijf van deze patiënten werden in een ziekenhuis opgenomen. Bij de jongen van 2 en de dame van 70 werd de diagnose gesteld van een hemolytisch uremisch syndroom, waarvoor doorverwijzing naar een universitair ziekenhuis gebeurde. Zij waren ook de enigen met lichte koorts (tot 38° C). Bij deze 5 patiënten werd de diagnose bevestigd via een latex agglutinatietest dry spot voor *E. coli* O157 (gevoeligheid: 98.3%; specificiteit: 100%). Er gebeurde geen controle door het referentielaboratorium van de VUB.

De behandeling van de patiënten was louter symptomatisch. De 2 patiënten met het HUS-syndroom kregen een meer gespecialiseerde ondersteunende behandeling waaronder dialyse.

Uit de anamnese kon de Gezondheidsinspectie het eten van filet américain, gekocht in een

zelfde winkel, als gemeenschappelijke factor aanwijzen. Enkel het meisje van 6 jaar had geen filet américain gegeten. Zij werd mogelijkerwijze besmet binnen het gezin, omdat haar broertje van 2 reeds enkele dagen voordien diarree had. Er waren geen voedselresten ter beschikking zodat ultieme bevestiging niet mogelijk was. De dame van 70 jaar was op 14/12/01 nog steeds opgenomen in het universitair ziekenhuis, de andere patiënten waren volledig hersteld.

De Eetwareninspectie en het Instituut voor Veterinaire Keuring (IVK) konden op hygiënisch vlak geen tekortkomingen vaststellen in de winkel, bij de groothandelaar en in het slachthuis. Nochtans kon noch de groothandel, noch de slager documenteren dat de koudeketen op elk ogenblik in orde was.

Door het IVK werden in het slachthuis stalen genomen van een rund dat van dezelfde veehouder kwam. Deze stalen waren negatief voor *E. coli* O157.

Op 4/12/01 vernam de Gezondheidsinspectie opnieuw de opname van een bijna tweejarige jongen in een universitair ziekenhuis, met een post diarree HUS. Ook deze jongen kwam uit dezelfde regio en had filet américain gegeten. In dit geval gebeurde de aankoop van de filet américain in een andere winkel. Deze slager werd bezocht door het IVK. Op hygiënisch vlak bleek hier alles in orde. Er werden verdere stalen genomen.

Bespreking

Hoewel de frequentie van sporadische infecties niet lager is dan in andere Europese landen en

Noord-Amerika, werden er tot op heden noch in Vlaanderen, noch in de rest van België echte clusters van *E. coli* O157 gerapporteerd. In 2000 bevestigde het referentielaboratorium van de VUB de identificatie van 47 verocytotoxine producerende *E. coli*.

De hierbovenvermelde cluster is de eerste beschreven groepsinfectie in België.

Er zijn verschillende redenen die kunnen verklaren waarom deze diagnose zo zelden gesteld wordt en waarom men zelden een epidemie kan beschrijven. Dat gaat van onderrapportage tot onderdiagnose. In de mate dat een coprocultuur aangevraagd en uitgevoerd wordt, wordt er meestal geen onderzoek naar *E. coli* gedaan. Heel wat laboratoria beschikken niet over deze techniek. Aangezien patiënten ook behandeld worden door verschillende artsen en in verschillende ziekenhuizen kan een outbreak makkelijk miskend worden.

Verschiedende serotypes van *E. coli*-bacillen produceren toxines die diarree kunnen veroorzaken bij de mens. *E. coli* O157:H7 geldt als één van de belangrijkste vertegenwoordigers. Uit een onderzoek dat momenteel loopt op de faculteit diergeneeskunde te Gent onder leiding van De Zutter, blijkt dat 6% van onze runderen drager zijn van de *E. coli* O157. Bij runderen tussen 18 maanden en 28 maanden kan dit zelfs oplopen tot 11%. Bij het slachten kan het karkas accidenteel gecontamineerd worden. Men kan de infectie oplopen door het eten van voedsel (rauw rundvlees, ongepasteuriseerde melk en fecale contaminatie van groenten), het drinken van water of door menselijk contact (bijvoorbeeld een slechte handhygiëne).

(1) Gezondheidsinspectie Limburg

Ook het respecteren van de koudeketen is erg belangrijk om de vermenigvuldiging van de eventueel aanwezige kiemen te verhinderen.

De incubatieperiode bedraagt meestal 3 tot 9 dagen, waarna buikkrampen en waterige diarree kunnen optreden, waarbij deze laatste soms bloederig kan zijn. Slechts bij eenderde van de gevallen treedt koorts op. De behandeling is louter symptomatisch. Over het gebruik van antibiotica bestaat er geen consensus. Er wordt gevreesd dat antibiotica in de colitisfase het vrijzetten van de toxines in de hand werken. In een aantal gevallen, vooral bij

jonge kinderen en oudere personen treden plots hemolytische anemie, trombopenie en acuut nierfalen op als gevolg van een trombotische microangiopathie. Dit wordt omschreven als het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). De hemolyse en trombopenie duren gemiddeld 10 dagen. Het nierfalen kan zeer mild tot zeer ernstig zijn en duurt ofwel enkele dagen ofwel levenslang door onomkeerbare nierschade. Bij een adequate aanpak bedraagt de mortaliteit van een HUS 5%. Van de overlevenden zou slechts 60% volledig herstellen.

Om eventuele clusters te kunnen

opsporen is het belangrijk dat de routinelaboratoria aangemoedigd worden om bij elke coprocultuur *E. coli* O157 op te sporen. Dat kan echter pas lukken als ervoor gezorgd wordt dat het RIZIV dit onderzoek terugbetaalt.

Ook curatieve artsen moeten in geval van bloederige diarree en na een positieve anamnese voor risicofactoren (o.a. eten van rauw rundvlees), bedacht zijn op een infectie door *E.coli* O157.

Om deze ziekte te voorkomen moeten voedselconsumenten op de volgende zaken letten:

- het eten van rauw rundvlees of het drinken van ongepasteuriseerde melk kan problematisch zijn;
- groenten uit eigen tuin, die met koemest is bewerkt, moeten grondig gewassen en liefst gekookt worden;
- de koudeketen moet gerespecteerd worden, zowel door de producent als door de consument;
- een goede handhygiëne is belangrijk.

Een collectieve diarree na het eten van mosselen of een biotoxine intoxicatie

K. De Schrijver¹, I. Maes¹

Blijkbaar zijn er toch geen zekerheden meer in het leven. Nu eet men eens mosselen in een maand met een "r" en dan wordt men er toch nog ziek van. Dat is wat een aantal mosselenetende Antwerpenaren overkwam in januari 2002. In totaal werden toen op enkele dagen tijd een vierhonderdtal personen geconfronteerd met uitgesproken maag-darmklachten die het gevolg waren van het DSP-syndroom of het diarrhetic shellfish poisoning syndroom.

Ziektegeschiedenis

Eind januari 2002 werden er verschillende collectieve maag-darminfecties gemeld aan de gezondheidsinspectie waarbij als verdacht voedsel telkens

mosselen centraal stonden die aangekocht werden bij één en dezelfde mosselboer. Zo werden 70 van de 100 deelnemers aan een mosselfeest dat georganiseerd was door een scoutsgroep van Antwerpen, het slachtoffer van een ziektebeeld dat kort na het feest begon met overvloedig braken, misselijkheid en diarree. Hetzelfde fenomeen deed zich ongeveer rond dezelfde tijd voor in Brabant waarbij 12 personen ziek werden na het eten van mosselen die afkomstig waren van dezelfde leverancier. De patiënten herstelden na twee à drie dagen. Zowel de bacteriële als de virale onderzoeken van de patiënten bleven negatief. Ook in de onderzochte mosselen kon men geen pathogene kiemen of virussen aantonen.

Ondertussen liepen in de volgende dagen tal van meldingen binnen van huisartsen van Brasschaat en Schoten waarbij telkens gewag gemaakt werd van een heftige diarree die ontstaan was kort na het eten van mosselen die gekocht waren in de plaatselijke supermarkten. De wachtdienst werd overstelpt met oproepen. In totaal konden een vierhonderdtal gevallen geregistreerd worden. Een vijftigjarige man moest in het ziekenhuis opgenomen worden met uitgesproken koliekachtige pijn. Enkele dagen later konden onderzoekers van het laboratorium van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) in de voedselstalen die door de federale eetwareninspectie bemonsterd werden op basis van dier-

(1) Gezondheidsinspectie Antwerpen

proeven de aanwezigheid van biotoxines aantonen. In het Ierse staatslaboratorium voor mariene biologie dat zich in het verleden al toegelegd had op deze problematiek en in het Spaanse referentielab, kon men uiteindelijk bewijzen dat de gevonden biotoxines behoorden tot de groep van de DSP-toxines. Zo stelde men verhoogde waarden vast van het okadaïc zuur, het dinophysis toxine en het pectenotoxine. Ook het azaspiracide toxine vond men terug in de mosselanalyses.

Bespreking

De volkswijsheid dat men geen mosselen zou mogen eten in de maanden waarin geen "r" voorkomt, hangt samen met het fenomeen van de algenbloei. Op dat moment kunnen biotoxines teruggevonden worden in zelfgeplukte schelpdieren. Zo spreekt men over de dinoflagellatenbloei of de bloeiende of fluorescerende zee (1). Ondertussen zijn de met tonnen verorberde mosselen al lang niet meer de vrucht van het naarstig mosselen zoeken, maar worden ze in gecontroleerde omstandigheden op industriële schaal gekweekt en op het juiste moment op de markt gebracht.

Azaspiracide is een recent ontdekt fycotoxine dat verantwoordelijk is voor het AZP-syndroom – de azaspiracide poisoning- dat nauw verwant is met het DSP of het diarrhetic shellfish poisoning syndroom (2, 3).

Azaspiracide is in 1998 ontdekt door Yasumoto en zijn medewerkers naar aanleiding van een

voedselvergiftiging na het eten van mosselen die afkomstig waren van Killary Harbor in Ierland. Samen met het paralytic shellfish poisoning-syndroom (PSP), het neurotoxic poisoning-syndroom (NSP) en het amnesic shellfish poisoning-syndroom (ASP) maakt het DSP-syndroom deel uit van de groep van ziektebeelden die het gevolg zijn van de ingestie van biotoxines die geproduceerd worden door mariene algen (dinoflagellaten) die teruggevonden worden in fytoplankton. Terwijl bij het paralytic poisoning-syndroom het saxitoxine of het saurine verantwoordelijk is voor de ziekte, vindt men bij het DSP-syndroom verschillende hoog moleculaire polyethers zoals het okadazuur, het dinofysistoxine, het pectenotoxine en yessotoxine die verantwoordelijk zijn voor de symptomen. Sedert 1998 is daar ook het azaspiracide bij gekomen (4).

Het klassieke en reeds langer gekende beeld van paralytic shellfish poisoning is gekenmerkt door een ziektebeeld met een korte incubatieperiode, van enkele minuten tot verschillende uren, waarna tintelingen in lippen, tong en mond optreden en vervolgens spierpijn, draaierigheid en matige gastro-intestinale symptomen. Het ASP-syndroom is eveneens een combinatie van maagdarmsymptomen en neurologische klachten waaronder verwardheid, geheugenverlies, epilepsie en coma.

Mosselen zijn niet de enige veroorzakers van het DSP-syndroom. In principe kunnen alle schelpdieren drager zijn van biotoxines.

Deze toxines zijn hittestabiel zodat de klassieke mosselbereidingen de ziekte niet voorkomen.

Dinophysis algen komen niet alleen in tropische en subtropische zeeën voor, maar ook in Europese. De incubatieperiode van het DSP syndroom en van de azaspiracide intoxicatie is afhankelijk van de ingenomen dosis van het toxine en kan variëren van 30 minuten tot enkele uren. Het klassieke gamma aan gastro-intestinale symptomen komt voor en na 2 à 3 dagen verdwijnt de aandoening zonder restletsels.

De vermoedelijke diagnose wordt gesteld op basis van de klinische symptomen binnen een epidemiologische context. Via een muizenbioassaytest en een high performance liquid-chromatografie kan het kenmerkende toxine bepaald worden en de ziekte geconfirmeerd worden. Hierbij wordt het toxine intraperitoneaal in de muizen ingebracht waarbij vervolgens de reacties van het diertje worden gevolgd (3,4).

Samenvatting

Het biotoxine-syndroom dat hier beschreven wordt, is in België vrij uitzonderlijk en maakt deel uit van de brede waaier van intoxicatiebeelden met schelpdieren waarbij polyethers afkomstig van mariene algen, als verantwoordelijk agens optreden. Bij deze casus waren ongeveer vierhonderd personen betrokken.

Literatuur

1. Huisman J. *Microbiële voedselvergiftiging en voedselinfectie*. Alphen aan den Rijn : Stafleu's 1980.
2. CDC. *Paralytic shellfish poisoning: a review*. MMWR 1991; 40(10)1-56.
3. Aune T, Ynstadt M. *Diarrhetic shellfish poisoning*. In: Falconer (Ed). *Algal Toxins in Seafood and drinking Water*. London: Academic Press 1993:141-75.
4. Flanagan FA, Donlon J, Kane M, *Localisation of Azaspiracid, a recently discovered shellfish toxin, within the Blue Mussel Mytilus edulis*. Abstract at the conference Design Pty Tasmania, Australia. 2001: mail@cdesign.com.au
5. Carter R, Graves DE. *Studies directed toward the total synthesis of azaspiracid. Construction of the C1-C19 carbon backbone.. Tetrahedron Lett* 2001;42: 6035-9.

MINISTERIE VAN DE VLAAMSE GEMEENSCHAP - AFDELING P.S.G. - GEZONDHEIDSINSPECTIE									
MELDINGEN INFECTIEZIEKTEN - VLAAMSE GEMEENSCHAP - VLAANDEREN 2002							april/mei/juni 2002		
Provincie	ANT-WERPEN	VLAAMS BRABANT	LIMBURG	OOST-VL.	WEST-VL.	TOTAAL	TOTALEN		
Aantal inwoners (in miljoen)	1,64	1,01	0,79	1,36	1,13	5,94	apr/mei/jun 2001	apr/mei/jun 2000	jan tot jun 2002
INFECTIEZIEKTEN									
GROEP I									
Botulisme									
Febris recurrens									
Hemorragische koorts ¹									
Legionellose	3	2	2		2	9	13	2	14
Malaria (inheems)									
Meningococcose	25	9	10	9	6	59	80	58	134
Pest									
Poliomyelitis									
Rabiës									
Vlektyfus									
GROEP II									
Brucellose				1	1	2	1		2
Buiktyfus							1	2	2
Cholera									
Difterie									
Gele koorts									
Gonorrhoe	24	2	3	13	2	44	35	12	109
<i>Haemophilus infl. b</i> ²			1			1	3	1	5
Hantavirose							2	1	1
Hepatitis A	9	7	6	13	1	36	55	55	79
Hepatitis B	67	12	4	24	14	121	94	30	241
Hepatitis C	71	15	37	18	16	157	170	56	330
Kinkhoest	3	1	1		5	10	5	19	10
Leptospirose									
Listeriose	2					2	4	6	8
Miltvuur									
Protozoaire besm. c.z.s ³									
Psittacose					1	1	1	1	1
Rickettsiose (Q - fever) ⁴					1	1			1
Scabiës	9	8	14	29	5	65	133	67	187
Shigellose	8	1	1	5	1	16	52	20	35
Syfilis	16	2	3	11	2	34	85	3	76
Tetanus									
Trichinose									
Tuberculose	53	19	21	24	7	124	171	138	291
Gastro-enteritis (>2 g.) ⁵	3		1			4	3	12	12
Collectieve Aandoeningen									
Collectieve Scabiës	2	1		1		4	3	12	12
Collectieve VTI ⁶	7	8	1		1	17	5	11	22
DECREET VAN 5 APRIL 1995									
Indeling in functie van afnemende urgentiemaatregelen									
Groep I: onmiddellijk aan te geven door elke arts en elk laboratorium en schriftelijk te bevestigen binnen 24 uur.									
Groep II: aan te geven door elke arts en elk laboratorium binnen 48 uur.									
				(1) Hemorragische koortsen zoals Ebola-, Lassa- en Marburgkoorts e.a.					
				(2) Meningitis tengevolge van <i>Haemophilus influenzae</i> serotype b.					
				(3) Protozoaire besmettingen van het centrale zenuwstelsel.					
				(4) Rickettsiosen, andere dan vlektyfus.					
				(5) Elk gastro-enteritisincident, dat ten minste 3 gevallen telt binnen éénzelfde leefgemeenschap en in de tijdspanne van één week wordt veroorzaakt door éénzelfde kiem.					
				(6) Voedselintoxicatie en voedselinfectie					

WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID

Dienst Epidemiologie
Germaine Hanquet
Geneviève DUCOFFRE

Fax: 02-642 54 10
e-mail: germaine.hanquet@iph.fgov.be
Tel.: 02-642 57 77

Peillaboratoria netwerk

Aantal gediagnosticeerde gevallen gedurende de observatieperiode (weken 23 tot 26) en cumulatief sinds het begin van het jaar (weken 01 tot 26)

Verwerking op 16/07/2002

KIEMEN weken	BRUSSEL ^a		VLAANDEREN ^a		WALLONIË ^a		ONBEKEND ^a		TOTAAL	
	23-26	01-26	23-26	01-26	23-26	01-26	23-26	01-26	23-26	01-26
ADENOVIRUS	11	169	17	229	3	62	0	20	31	480
<i>B. BURGENDORFERI</i>	2	8	94	273	19	100	2	2	117	383
CAMPYLOBACTER	20	225	363	2104	105	516	6	46	494	2891
<i>C. PSITTACI</i>	0	0	0	2	0	2	0	0	0	4
<i>C. TRACHOMATIS</i>	21	118	35	203	11	71	2	14	69	406
CRYPTOCOCCUS ^f	0	2	2	2	0	1	0	0	2	5
CRYPTOSPORIDIUM	0	8	9	75	9	29	0		18	112
CYCLOSPORA ^d	0	2	2	10	0	2	0	0	2	14
<i>E. HISTOLYTICA</i> ^d	0	16	5	52	0	15	0	0	5	85
ENTEROVIRUS ^c	0	0	1	7	0	0	0	20	1	7
<i>E. COLI</i> (VTEC + EHEC)	0	0	2	36	0	2	2	8	4	46
GIARDIA	6	73	37	406	5	78	1	17	49	574
<i>H. INFLUENZAE</i> ^g	0	5	2	22	0	9	0	0	2	36
HANTAVIRUS ^d	0	0	0	2	3	15	0	2	3	19
HEPATITIS A	3	31	5	45	3	33	0	1	11	110
INFLUENZA A	2	426	3	377	0	104	0	19	5	926
INFLUENZA B	0	60	0	52	1	26	0	1	1	139
<i>L. PNEUMOPHILA</i> (BACT. + SEROL.)	3	15	1	7	0	10	0	1	4	33
<i>L. PNEUMOPHILA</i> (URINE)	0	0	1	5	0	0	0	0	1	5
LISTERIA ^d	0	1	1	9	0	5	0	0	1	15
MORBILLIVIRUS	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
<i>M. PNEUMONIAE</i>	12	175	97	772	44	544	3	14	156	1505
<i>N. GONORRHOEAE</i>	4	22	17	94	1	12	0	2	22	130
<i>N. MENINGITIDIS</i> ^{c+d}	0	15	3	103	6	37	0	5	9	160
PARAINFLUENZA	12	64	15	67	1	9	0	3	28	143
PARVOVIRUS B19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLASMIDIUM ^d	0	19	2	55	5	31	0	1	7	106
RSV	3	232	5	512	7	597	0	10	15	1351
RUBIVIRUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. ENDERITIS</i> ^f	30	133	300	1182	113	525	73	294	516	2134
<i>S. HADAR</i> ^f	3	5	3	6	7	15	2	3	15	29
<i>S. TYPHIMURIUM</i> ^f	9	42	111	633	37	176	25	93	182	944
SALMONELLA ANDERE ^f	8	36	49	263	17	99	14	80	88	478
SHIGELLA ^d	1	15	5	33	2	16	0	2	8	66
<i>S. PNEUMONIAE</i> ^c	11	111	28	528	21	271	2	13	62	923
<i>S. PYOGENES</i> ^c	5	42	11	80	5	65	1	2	22	189
TOXOPLASMA ^f	0	2	0	1	0	0	0	1	0	4
<i>T. PALLIDUM</i>	0	7	2	4	0	2	0	0	2	13
<i>Y. ENTEROCOLITICA</i>	0	11	12	120	4	38	0	3	16	172
TOTAAL	166	2091	1240	8371	429	3517	133	660	1968	14639
Aantal laboratoria ^e		14		69		40				123
% deelname ^b	54	90	74	93	70	91			71	92

^a verdeling volgens de locatie van de patiënt

^b deelnamepercentage van de peillaboratoria: (aantal opgestuurde formulieren / aantal verwachte formulieren) x 100

^c diepe isolaties

^d referentielaboratorium + peillaboratoria

^e verdeling volgens de locatie van het laboratorium

^f referentielaboratorium

^g diepe isolaties behalve ooretter

OVERZICHT VAN DE WETTELIJK TE MELDEN INFECTIEZIEKTEN⁽¹⁾

Groep I	Groep II
Botulisme Febris recurrens Hemorragische koorts Legionellose Malaria (inheems) Meningococcose Pest Poliomyelitis Rabiës Vlektyfus Elke ernstige besmettelijke ziekte die een epidemisch karakter dreigt aan te nemen.	Brucellose Buiktyfus Cholera Difterie Gastro-enteritis (> 2 gevallen) ⁽²⁾ Gele koorts Gonorrhoe <i>H. Influenzae</i> b meningitis ⁽³⁾ Hantavirose Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Kinkhoest Leptospirose Listeriose Miltvuur Protozoaire infecties c.z.s. ⁽⁴⁾ Psittacose Rickettsiose ⁽⁵⁾ Scabies Shigellose Syfilis Tetanus Trichinose Tuberculose
Onmiddellijk telefonisch te melden ziektes door het lab en door de arts, schriftelijk te bevestigen binnen 24 uur	Te melden binnen 48 uur na de diagnose door lab en arts

(1) Vermoedelijke en geconfirmeerde gevallen.

(2) Elke gastro-enteritis met meer dan 2 gevallen uit dezelfde groep, met dezelfde kiem, binnen één week.

(3) Meningitis door *Haemophilus Influenzae* serotype b.

(4) Protozoaire infecties van het centrale zenuwstelsel (amoebenmeningitis).

(5) Rickettsiosen andere dan vlektyfus.

ADRESSEN GEZONDHEIDSINSPECTIE *

Coördinatie infectieziekten

Markiesstraat 1, 1000 BRUSSEL

tel.: 02-553 35 85 fax: 02-553 36 16

Antwerpen

Copernicuslaan 1 bus 5, 2018 ANTWERPEN

tel.: 03-224 62 04 fax: 03-224 62 01

e-mail: gezondheidsinspectie.antwerpen@vlaanderen.be

Limburg

Gouverneur Roppesingel 25, 3500 HASSELT

tel.: 011-26 42 42 fax: 011-26 42 52

e-mail: gezondheidsinspectie.limburg@vlaanderen.be

Oost-Vlaanderen

Elf Julistraat 45, 9000 GENT

tel.: 09 -244 83 60 fax: 09-244 83 70

e-mail: gezondheidsinspectie.oostvlaanderen@vlaanderen.be

Vlaams-Brabant

Brouwersstraat 1 bus 4, 3000 LEUVEN

tel.: 016-29 38 58 fax: 016-29 37 69

e-mail: gezondheidsinspectie.vlaamsbrabant@vlaanderen.be

West-Vlaanderen

Spanjaardstraat 15, 8000 BRUGGE

tel.: 050-44 50 70 fax: 050-34 28 69

e-mail: gezondheidsinspectie.westvlaanderen@vlaanderen.be

Wachtnummer meldingen infectieziekten: 02-512 93 89 (buiten de kantooruren)

* De gezondheidsinspectie staat in voor de bron- en contactopsporing en het coördineren van de profylactische maatregelen