



RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN - BOTULISME

*Basistekst: LCI/GR 11.2003 gewijzigd 11.2010
Vlaamse versie 12.2016*



1 Algemeen

Botulisme is een voedselvergiftiging, veroorzaakt door het thermolabele neurotoxine van *Clostridium botulinum*. De naam botulisme komt van *botulus* (Latijn), dat 'worst' betekent. In 1820 beschreef Justinus Kerner (een Duitse arts) het verband tussen de consumptie van worst en 230 patiënten met een verlammende ziekte. In 1897 werd *Clostridium botulinum* beschreven door Van Ermengem, die tevens aantoonde dat het micro-organisme een toxine produceerde dat een 'zwakte' in dieren induceert. Er zijn verschillende typen (A t/m G), echter type A, B en E (en zeer zelden type F) zijn bij de mens veroorzaker van de ziekte. Type C en D zijn ziekteverwekkers bij vogels en zoogdieren. *C. botulinum* is een anaerobe, grampositieve bacterie, die overal in de grond voorkomt. Deze bacterie overleeft door sporen te vormen, die onder bepaalde gunstige omstandigheden ontkiemen. Het botulinetoxine is een van de meest sterke, in de natuur voorkomende toxines en tast het zenuwstelsel aan (slappe verlamming). De bloed-hersenbarrière wordt niet gepasseerd. Het toxine, dat mogelijk vrijkomt bij eendenbotulisme, wordt vrij snel onschadelijk gemaakt door de zuurgraad van het water. Het vrijkomen van toxine C en D is niet schadelijk voor de mens. Zelden is bij dode eenden toxine B geconstateerd, maar soms wel E. Van humaan botulisme komen drie natuurlijke vormen voor, voedselgerelateerd botulisme, wondbotulisme en infantiel botulisme. Daarnaast kan botulisme veroorzaakt worden door opzettelijke contaminatie van voedsel- en watervoorraden of door verspreiding van botulinetoxine in aerosolvorm. Deze richtlijn behandelt de humane gevolgen van *C. botulinum*. De veterinaire aspecten komen niet aan bod.

2 Ziekte

2.1 PATHOGENESE

Botulisme komt door absorptie van botulinetoxine via een slijmvliesoppervlak (long of darm) of via een wond in de circulatie. Wondbotulisme en infantiel botulisme zijn het gevolg van productie van het toxine door *C. botulinum* in een anaeroob wondmilieu, respectievelijk het lumen van de darm. Bij voedselgerelateerd botulisme daarentegen is er sprake van een primaire voedselvergiftiging door aanwezigheid van het toxine in het desbetreffende voedsel. Botulisme na inhalatie van het toxine is beschreven. Het toxine bereikt via de bloedbaan de perifere cholinerge synaps, met name de neuromusculaire eindplaat, en bindt zich irreversibel aan de presynaptische membraan. Vervolgens verhindert het de formatie van het synaptische fusiecomplex. Het vrijkomen van acetylcholine is hierdoor onmogelijk. Receptoren op de spiercel worden niet gestimuleerd, wat resulteert in een slappe verlamming (parese) en een verstoorde signaaloverdracht in het autonome zenuwstelsel. Het toxine passeert de bloed-liquorbarrière niet. Het neurologische beeld van botulisme is in alle gevallen vrijwel gelijk. De snelheid van het ontstaan van de symptomen en de ernst ervan zijn afhankelijk van de hoeveelheid toxine opgenomen in de bloedbaan. Voor herstel is de vorming van nieuwe motoraxonen noodzakelijk. Dit proces kan weken tot maanden duren.

2.2 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode is afhankelijk van de tijd waarin het toxine zijn doel (de perifere cholinerge synaps) bereikt. Na ingestie van het toxine kan dit variëren van 2 uur tot 8 dagen; meestal beginnen



de symptomen 12 tot 72 uur na de maaltijd. Na inhalatie van toxine in aerosolvorm kan de incubatieperiode korter zijn.

2.3 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Botulisme geeft een acuut, koortsvrij beeld. De symmetrische, afdalende, slappe verlamming begint altijd met een bulbaire paralyse, dat wil zeggen een dubbelzijdige uitval van de aangezichts- en keelmusculatuur. Er zijn gevoelsstoornissen. Voor de diagnose botulisme is aanwezigheid van multipole symmetrische hersenzenuwverlammingen noodzakelijk. Belangrijke vroege symptomen zijn diplopie (dubbelzien), dysarthrie (spraakstoornis), dysphonie (stemstoornis) en dysphagie (slikstoornissen) (4 D's), zwakte van de aangezichtspieren, ptosis en verlies van de slikreflex. Dan volgen zwakte van de nek en armen en disfunctie van de ademhalingspijpen en spieren van het onderlichaam. Er is geen gestoorde gevoels- of waarnemingszin. Autonome disfunctie (door gestoorde cholinerge transmissie) kan zich uiten in een droge mond, lichtstijve of verwijde pupillen, bradycardie en posturale hypotensie, paralytische ileus en blaasretentie. Bewustzijnsverandering en andere centrale symptomen ten gevolge van de intoxicatie zelf zijn zeldzaam. Verlamming van de ademhalingspijpen is de voornaamste doodsoorzaak. Bij een snel verloop kan ademhalingsverlamming het eerste symptoom zijn. Het sterftecijfer (sterfte ten gevolge van botulisme onder de personen die botulisme hebben) lag aanvankelijk erg hoog (40-50%), maar werd vanaf de jaren zeventig aanzienlijk gereduceerd door mechanische ventilatie, intensieve zorg en gebruik van antitoxine. De case fatality rate ligt nu rond de 5%. Aspecifieke gastro-intestinale symptomen (buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree) kunnen aan de neurologische symptomatologie voorafgaan in het geval van voedselgerelateerd botulisme. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door contaminatie van het voedsel met andere bacteriële metabolieten. Botulisme is een intoxicatie. Indien koorts optreedt, is dit een aanwijzing voor gelijktijdige wondinfectie of gastro-enteritis. In latere stadia moet gedacht worden aan infectie van de lagere luchtwegen door langdurige hypoventilatie of beademing. Infantiel botulisme is geassocieerd met intestinale kolonisatie door *C. botulinum*, na ingestie van gecontamineerd voedsel (bijvoorbeeld honing). Bij infantiel botulisme komen niet de toxinen maar de sporen van de bacterie in de darmen terecht. Omdat de darmflora van kinderen tot één jaar oud nog niet volledig is ontwikkeld, kunnen de sporen ontkiemen, waardoor in de darmen toxinen gevormd kunnen worden. Deze vorm treedt in 98% van de gevallen op bij een leeftijd van 1 tot 6 maanden. Kinderen kunnen zich naast bovengenoemde symptomatologie presenteren met constipatie, voedselweigering, hypotonie, hypersalivatie en huilen met een zwak, hoog geluid. Obstructie van de bovenste luchtwegen kan het eerste symptoom zijn. Ademhalingsproblemen komen in circa 50% van de gevallen voor. Het beeld is progressief gedurende 1 à 2 weken en stabiliseert dan voor nog eens 2 à 3 weken voor herstel intreedt. Recidieven zijn beschreven. Wondbotulisme komt slechts weinig voor. Hierbij wordt toxine geproduceerd door *C. botulinum* in een wond. Vooral bij verwondingen waarbij aarde in de wond is terechtgekomen, of besmette heroïne die onder de huid is gespoten ('skin popping') kan wondbotulisme optreden. De klinische verschijnselen zijn dezelfde als die bij botulisme ten gevolge van voedselvergiftiging. Opzettelijke besmetting met botulinetoxine (bijvoorbeeld in het kader van bioterrorisme) moet overwogen worden wanneer:

- > er twee of meer gevallen gemeld worden van een acute afdalende verlamming waarbij eerst de hersenzenuwen zijn aangedaan en geen koorts of gevoelsverlies wordt beschreven;



- > bij een eerste analyse van een epidemie gemeenschappelijke geografische factoren op de voorgrond treden, maar geen gemeenschappelijke voedselanamnese; botulisme door inhalatie van een toxineaerosol berust altijd op een opzettelijke, onnatuurlijke verspreiding;
- > meerdere epidemieën zich gelijktijdig voordoen zonder dat een duidelijke gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kan worden;
- > gevallen van botulisme zich voordoen met een ongebruikelijk toxineserotype (te weten type F, G of type E zonder associatie met vis of visproducten). Botulisme kan soms zo mild verlopen dat medisch hulp niet wordt gezocht. Bij anderen verloopt de ziekte binnen 24 uur dodelijk.

2.4 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Voedselgerelateerd botulisme heeft een slechtere prognose naarmate de concentratie en hoeveelheid van voorgevormde toxine in het voedsel hoger is. Bij voedselgerelateerd botulisme heeft de indexcasus van een epidemie een slechtere prognose door vertraging in de diagnose en behandeling; het sterftepercentage is circa 25%. Bij latere gevallen ligt dit rond de 5%. Ook onder de leeftijdscategorie zestigplus geldt een hoger sterftepercentage. Bij zwangere vrouwen, immuno-incompetenten en jonge kinderen is geen verhoogde kans op een ernstig beloop.

2.5 IMMUNITEIT

Verworven immuniteit tegen het botulinetoxine treedt niet snel op. Herhaalde episoden zijn beschreven. Vermoedelijk hangt dit samen met de lage LD50 en de snelle internalisatie van het toxine in de zenuwcellen. Beschermende immuniteit kan geïnduceerd worden in dieren en in mensen (zie paragraaf 8.1) met behulp van toxoïd.

3 Microbiologie

3.1 VERWEKKER

Botulinetoxine wordt voornamelijk geproduceerd door het *C. botulinum*-complex; de species bestaat uit vier genetisch verschillende groepen, die op grond van hun gemeenschappelijke productie van botulinetoxine bij elkaar zijn ingedeeld. Ook *Clostridium baratii* en *Clostridium butyricum* zijn in staat tot toxineproductie. *Clostridia* zijn obligaat anaerobe, grampositieve staven; ze zijn beweeglijk, vormen lipase en hebben subterminale sporen. Aarde is de natuurlijke habitat. De sporen van *Clostridia* zijn zeer stabiel en kunnen hitte en koken overleven. De sporen produceren geen toxine, maar ontkiemen in anaerobe condities tot toxineproducerende vegetatieve vormen. Het toxine is hittelabel en wordt in 5 minuten geïnactiveerd bij temperaturen van minimaal 85°C. Binnen enkele dagen ondergaat het een natuurlijke inactivatie in oppervlaktewater en drinkwater. Het toxine wordt afgebroken door chloor. Botulinetoxine komt voor in zeven verschillende serotypen A t/m G, die kunnen dienen als epidemiologische markers. Type A-, B-, E- en F-toxine zijn geassocieerd met de etiologie van humaan botulisme. De toxines bestaan uit een zware en een lichte keten en hebben een moleculair gewicht van 150 kDalton. Het is een groep zeer potente toxines, met een LD50 in de



orde van 1 ng/kg lichaamsgewicht (schatting door extrapolatie van studies in rhesusapen). Daarmee is dit een van de meest toxische substanties die bekend zijn.

3.2 DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinische beeld (zie paragraaf 2.3). De bevestiging in het laboratorium laat vaak enige dagen op zich wachten. Klinisch-chemische en hematologische bepalingen, evenals beeldvormende diagnostiek laten geen afwijkingen zien en dienen vooral ter uitsluiting van differentiaaldiagnostische overwegingen. Aanvullende diagnostiek in de kliniek bestaat uit elektromyografische (EMG) en zenuwgeleidingsstudies. Door de lage incidentie van botulisme en de geringe kennis over het ziektebeeld staat de diagnose vaak niet in de differentiaaldiagnose wanneer een werkelijk geval zich voordoet. De meest frequente misdiagnoses en de kenmerken die deze van botulisme onderscheiden zijn:

- > polyradiculoneuropathie (Guillain-Barré of Miller-Fisher syndroom): voorafgegaan door koortsende ziekte, paresthesiën, vaak opstijgende paralyse, vroeg verlies van de pees-reflexen, verhoogd proteïne in liquor, EMG-bevindingen;
- > myasthenia gravis: recidiverende verlamming, aanhoudende respons op cholinesterase therapie, EMG-bevindingen;
- > cerebrovasculair accident (CVA): vaak asymmetrische verlamming en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel;
- > intoxicaties (koolmonoxide, organisch fosfaten, paddenstoelen, alcohol, zenuwgas): anamnese van blootstelling aan het betreffende agens. Aantonen van de stof in lichaamssappen van de patiënt.
- > poliomyelitis: voorafgegaan door koortsende ziekte, asymmetrische verlamming, afwijkingen in de liquor;
- > infecties van het centrale zenuwstelsel: bewustzijnsveranderingen, afwijkingen in de liquor en op het EEG;
- > psychiatrische aandoeningen/conversie: geen afwijkingen op het EMG;
- > teekverlamming: paresthesiën, opstijgende verlamming; de teek zit vast in de huid.

De laboratoriumdiagnose van botulisme berust op het aantonen van *C. botulinum* in de feces, maaginhoud of wond met een cultuur van de kiemen in anaërobe omstandigheden. Botulinetoxine in serum of feces van de patiënt of in de cultuurvloeistof van een bij de patiënt geïsoleerde stam kan aangetoond worden met real-time PCR. In Vlaanderen kan detectie van botulinetoxine gebeuren door middel van een in-vivoneutralisatietest (muis-bioassay).

Referentielaboratorium:

WIV

Engelandstraat 642

1180 Brussel

T 02 373 33 10

E: [https://nrchm.wiv-](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_laboclostridium_botulinum__clostridium_perfringens/default.aspx)

[isp.be/nl/ref_centra_laboclostridium_botulinum__clostridium_perfringens/default.aspx](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_laboclostridium_botulinum__clostridium_perfringens/default.aspx)

////////////////////////////////////

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

De aardbodem vormt het reservoir voor *C. botulinum*. De bacterie overleeft extreme omstandigheden door sporenvorming. Onder gunstige condities (bijvoorbeeld aanhoudend hoge temperaturen) maakt botulisme in West-Europa vooral slachtoffers onder vissen en watervogels. Het toxine dat vrijkomt uit de kadavers wordt vrij snel door de pH van het water geïnactiveerd.

Clostridium-sporen kunnen aanwezig zijn in heroïne en levensmiddelen (bijvoorbeeld honing, vis, rauwe groente en zelf ingemaakt voedsel). Met name de associatie met honing als 'zoethoudertje' voor zuigelingen en infantiel botulisme is goed beschreven.

4.2 BESMETTINGSWEG

Drie natuurlijk voorkomende besmettingswegen zijn beschreven.

- > voedselgerelateerd botulisme: door ingestie van botulinetoxine, meestal type A, B of E (visproducten);
- > wondbotulisme: door productie van het toxine in wonden gecontamineerd met sporen, meestal type A of B. Bijzondere vermelding verdient de beschrijving van botulisme na subcutaan druggebruik ('skin popping' van heroïne). (Kal07)
- > infantiel botulisme: door productie van toxine na kolonisatie van de darm door *C. botulinum* (meestal type A, B of F). Een vierde infectieroute is via inhalatie van het botulinetoxine. Naar aanleiding van studies in primaten wordt gedacht dat de mens na inhalatie ook bevattelijk is voor andere dan de gebruikelijke serotypen van het botulinetoxine. Botulisme na inhalatie van het toxine werd eenmaal beschreven bij drie veterinaire medewerkers na het ruimen van kadavers van proefdieren waarvan de vacht was besproeid met type A aerosol. Aangezien botulinetoxine relatief snel geïnactiveerd wordt bij opzettelijke contaminatie van voedsel en watervoorraden, zal men bij biologische oorlogsvoering of bioterreur het toxine bij voorkeur in aerosolen verspreiden. Ten slotte zijn nog enkele gevallen van iatrogeen botulisme in de Verenigde Staten beschreven, die optraden na overdosering of gebruik van ongeregistreerde botulinetoxine. Botulinetoxine, in situ ingespoten, is in Vlaanderen onder diverse namen geregistreerd voor gebruik bij een aantal aandoeningen van de gestreepte spieren, zoals spitsvoet ten gevolge van spastische verlamming, spasticiteit van de bovenste ledematen na cerebrovasculair accident, strabisme, blefarospasme, faciale dystonie en spastische torticollis, alsook bij motorisch gehandicapte kinderen en voor de behandeling van bepaalde rimpels tussen de wenkbrauwen.

4.3 BESMETTELIJKHEID

Transmissie van persoon tot persoon komt niet voor, van dier naar mens ook niet. Verhitting boven 85°C gedurende 5 minuten inactieveert het botulinetoxine in gecontamineerd voedsel. De sporen kunnen in vlees, visconserven of eiwitrijke groenten in blik of glas de sterilisatie overleven en toxine produceren indien deze voedingsmiddelen boven 17°C worden bewaard, een laag zoutgehalte en



een pH boven 4,6 hebben. Voedselbereiding in een snelkookpan (121°C, 20 minuten) doodt de sporen wel. Chloreren van drinkwater (1000 ppm) inactieveert het toxine.

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

Te desinfecteren onderdeel	Standaardmethode
Oppervlakken (bloed en excreta):	standaardmethode 2.1.2
Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend, wel bloed en excreta):	standaardmethode 2.2.2
Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend):	standaardmethode 3.1
Textiel:	standaardmethode 2.3.2
Intacte huid:	niet van toepassing
Niet-intacte huid (bij wondbotulisme):	standaardmethode 2.4.2
Handen:	standaardmethode 2.4.3

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Grotere epidemische verheffingen zijn geassocieerd met restaurants, individuele of enkele gevallen worden doorgaans gerelateerd aan thuis ingemaakt voedsel. Intraveneuze druggebruikers zijn een risicogroep voor wondbotulisme. Het pathogenetische model voor infantiel botulisme wordt bij volwassenen bij uitzondering aangetroffen in geval van afwijkende darmflora ten gevolge van anatomische abnormaliteiten, functionele afwijkingen of antibioticagebruik.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Humaan botulisme is een zeldzame aandoening. Het ECDC rapporteerde in 2012 102 gevallen (72 werden geconfirmeerd) van botulisme vastgesteld in 29 Europese landen. Zes landen meldde 10 gevallen of meer: Roemenië, Polen, Italië, en Frankrijk. Italië kende de hoogste incidentie met 0,03 per 100.000 inwoners. (ECDC14) Van de gevallen bij wie er informatie over de bron is, is 97% geassocieerd met voedsel. Als bron voor voedselgerelateerde botulismeclusters zijn beschreven: groene olijven (Italië), kippenenchilada (Frankrijk), witvis (Frankrijk). Daarnaast meldde Turkije champignons, çaksir en suzme-yoghurt als bron. Deze clusters zijn veroorzaakt door *C. botulinum* serogroep A en B, met uitzondering van het cluster veroorzaakt door de witvis, dit betrof type E. Type E wordt meestal veroorzaakt door consumptie van rauwe visproducten, zoals in Canada en Alaska is beschreven. Ook de witvis die het Franse cluster veroorzaakte kwam oorspronkelijk uit



Canada. In de Verenigde Staten worden jaarlijks gemiddeld 145 gevallen gemeld, waarvan 15% voedselgerelateerd, 65% infantiel botulisme en 20% wondbotulisme (voornamelijk veroorzaakt door 'zwarte teer' heroïne). De voedselgerelateerde gevallen betreffen regelmatig kleine clusters van twee of meer personen, veroorzaakt door thuis ingemaakt voedsel als tofu, maar ook restaurant gerelateerde clusters komen voor.(1)

In Ierland en in het Verenigd Koninkrijk waren in 2011 en 2010 jonge patiëntjes met infantiel botulisme veroorzaakt door een *Clostridium butyricum* toxine producerend type E. Bij brononderzoek werd bij de Ierse patiënt uit 2011 het toxine gevonden in het tankwater van de zoetwaterschildpad van de familie. Daarnaast is het toxine ook gevonden in een geopende voedselcontainer van de schildpadden, echter niet in een gesloten verpakking. Hoewel noch bij het Britse kind, noch bij de in het gezin gehouden schildpadden monsters zijn genomen, wordt verondersteld dat dit kind ook via de schildpadden, hun water of hun voedsel is besmet. Schildpadden als mogelijke bron bij kinderen met infantiel botulisme is een opmerkelijke bevinding die in gedachten gehouden moet worden wanneer de tot nu toe bekende transmissieroutes geen bron opleveren.

In 2008 deed zich een cluster van botulismegevallen voor onder Nederlandse deelnemers van een mini-cruise in Turkije. Acht van de negen opvarenden ontwikkelden klachten tijdens de cruise; vijf personen werden met antitoxine behandeld en bij vier werd de diagnose door middel van kweek van *C. botulinum* type B in de feces bevestigd. Voedselanamneses onder de patiënten toonden lokaal verwerkte zwarte olijven als meest verdachte bron aan, maar dit kon niet worden bevestigd door microbiologisch onderzoek. (Boe09, Swa10)

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Botulisme is ook in België erg zeldzaam. In 1997 werd een geval van botulisme bevestigd na het eten van gecontamineerde olijven. In 1998 werd botulisme vastgesteld na het eten van onvoldoende gerookte ham. (2) In januari 2009 werd een eerste geval van klinisch wondbotulisme geregistreerd bij een vrouw uit Antwerpen. (3) In 2014 werd er een geval van botulisme gemeld, die in het buitenland was opgelopen. Sinds 1988 kwamen in totaal 16 gevallen van botulisme voor in België, 13 daarvan werden geconfirmeerd als type B. (4)

7 Behandeling

Verlamming ten gevolge van botulisme kan weken tot maanden persisteren. Gedurende die periode kan intensive care behandeling met mechanische beademing en ondersteunend vocht- en voedingsbeleid, evenals behandeling van complicaties (decubitus, ondervoeding, pneumonie, urosepsis, diepe veneuze trombose en depressie) noodzakelijk zijn. *Clostridia* zijn gevoelig voor benzylpenicilline en metronidazol. Behalve in combinatie met chirurgisch wondtoilet bij wondbotulisme is het gebruik van antibiotica omstreden, omdat bij lysis van de bacteriën meer toxine vrijkomt. Bij behandeling van infectieuze complicaties dienen aminoglycosiden vermeden te worden omdat deze groep antibiotica interfereert met presynaptische neuromusculaire transmissie. Bij voedselgerelateerd botulisme speelt trivalent botulineantitoxine (tegen serotype A, B en E), een belangrijke rol vroeg in het beloop van de ziekte. De beslissing om te behandelen met antitoxine moet dan ook gemaakt worden op basis van de klinische diagnose. Voorafgaand aan deze passieve immunisatie dient de patiënt getest te worden op overgevoeligheid (huidtest) om de kans op een allergische reactie te reduceren. Deze complicatie treedt minder op bij gebruik van humaan antitoxine. Vroegtijdige behandeling met botulineantitoxine is in staat het circulerende toxine volledig te neutraliseren, waardoor het ziektebeloop, vooral bij voedselbotulisme en wondbotulisme, positief wordt beïnvloed. De antitoxine heeft een halfwaardetijd van 5 tot 8 dagen. Uit



dierexperimenten blijkt dat na blootstelling aan een aerosol, botulineantitoxine eveneens zeer effectief kan zijn mits toegediend voordat de klinische verschijnselen optreden. Voor informatie rond het gebruik en de beschikbaarheid van antitoxine kan overlegd worden met de dienst infectieziektebestrijding van het Agentschap Zorg en Gezondheid.

Het botulineantitoxine kan in nood besteld worden via Novartis Marburg in Duitsland.

Novartis

Emil von Behringstrasse 76

PB1630

35041 Marburg Duitsland

T 0049 6421 3915 (tijdens kantooruren)

T 0049 6421 390 (na kantooruren)

Meer informatie en aanvraagdocumenten:

(<http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/vaccineordering/botulismantiinsert.pdf>)

Het antitoxine is in Europa binnen 24 uur leverbaar. Bij infantiel botulisme is toediening van antitoxine in het algemeen geen standaardbehandeling, omdat gevreesd wordt voor levenslange overgevoeligheid voor paardenantistoffen en de werkzaamheid niet aangetoond is. Antibiotica worden alléén toegediend voor de behandeling van secundaire infecties.

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

Blootstelling aan botulinetoxine resulteert niet in beschermende immuniteit. Vaccins tegen het toxine zijn in ontwikkeling. In de Verenigde Staten wordt het pentavalent toxoid vaccin A t/m E (gefabricerd door Michigan Department of Public Health) als Investigational New Drug onder toezicht van het CDC gebruikt voor bescherming van risicogroepen als laboratoriummedewerkers die met *C. botulinum* werken. In Japan is een quadrivalent (ABEF) toxoid vaccin in ontwikkeling, dat nog slechts op kleine schaal op mensen is onderzocht. (Smi09) Ook wordt gekeken naar recombinant vaccins. De vaccins blijken een hoge graad van bescherming te bieden in muizen. Studies naar de werkzaamheid van vaccins tegen humaan botulisme zijn om ethische, epidemiologische en praktische redenen moeilijk uit te voeren.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Ten aanzien van voedselgerelateerd botulisme:

- > Alle voedsel kan als mogelijke bron voor botulisme dienen (voorwaarden: anaerobe omstandigheden en pH > 4.5). Adequate hygiëne in bereidings- en inmaakprocessen, gevalideerde sterilisatiemethoden en koeltechnieken zullen contaminatie van voedsel voorkomen. Het toevoegen van natriumnitriet aan vleesproducten is oorspronkelijk bedoeld om groei van *Clostridium* (en dus botulisme) te voorkomen en dus niet alleen om kleurbehoud van het vlees te bewerkstelligen.

Ten aanzien van wondbotulisme:



- > Een goede wondverzorging is essentieel om vorming van een anaeroob milieu en contaminatie van de wond tegen te gaan. Wondbotulisme is de enige vorm waarbij het gebruik van antibiotica (in combinatie met chirurgisch wondtoilet) geïndiceerd is. De toxinen die vrijkomen ten gevolge van de lysis van *C. botulinum* door het gebruik van antibiotica zijn namelijk geen probleem bij wondbotulisme.
- > Ten aanzien van infantiel botulisme: vanwege de beschreven relatie tussen consumptie van honing en infantiel botulisme wordt geadviseerd aan kinderen in het eerste levensjaar geen honing te geven. Bij verdenking op infantiel botulisme moet het gebruik van antibiotica (met name aminoglycosiden en tetracyclinen) vermeden worden.

In geval van een botulisme-uitbraak onder (water-)dieren dient de visserij en handel gewezen te worden op de mogelijkheid van visbotulisme (type E). Het ruimen van de kadavers dient volgens de geldende richtlijnen te geschieden, waarbij huidcontact vermeden moet worden. Indien botulinetoxine type B of E wordt geconstateerd dient een algeheel zwemverbod uit te gaan.

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

Botulisme is een meldingsplichtige infectieziekte in Vlaanderen.

9.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing vindt altijd plaats als er sprake is van een uitbraak. Men spreekt van een uitbraak als 2 of meer personen die hetzelfde voedsel of water hebben genuttigd, binnen dezelfde incubatietijd ziek worden. Het is dan van belang om voedsel-/waterresten te bewaren. De monsters dienen ter bevestiging naar het referentielaboratorium gestuurd te worden. Bij een geïsoleerd geval dient met betrekking tot het onderzoek een epidemiologische inschatting gemaakt te worden.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Gezien het feit dat transmissie van persoon tot persoon geen rol van betekenis speelt, is contactonderzoek niet geïndiceerd, behalve ten aanzien van een gemeenschappelijke bron.

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Er bestaat geen noodzaak tot quarantaine of barrièreverpleging. Antibioticaprofylaxe is niet nodig. Passieve immunisatie is slechts aangewezen als onderdeel van de behandeling (zie paragraaf 7.) Actieve vaccinatie heeft geen functie als bescherming van de bevolking in het algemeen (zie ook paragraaf 8.1). Voor laboratoriumpersoneel of andere hoog risicogroepen (militairen) kan volgens de literatuur vaccinatie overwogen worden. Vaccins zijn echter niet verkrijgbaar in Vlaanderen.



10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Botulisme is een meldingsplichtige infectieziekte in Vlaanderen. Dit onder meer om gecontamineerd voedsel te kunnen opsporen en uit de handel te nemen.

CRITERIA
Klinische criteria <i>Foodborne en wondbotulisme</i> Minstens één van de volgende: <ul style="list-style-type: none">• bilaterale aantasting van de craniale zenuwen• perifere symmetrische paralyse <i>Infantbotulisme</i> Minstens één van de volgende bij een zuigeling: <ul style="list-style-type: none">• constipatie• lethargie• slechte voedselinname• ptosis• dysfagie• algemene spierzwakte
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: <ul style="list-style-type: none">• blootstelling aan een gemeenschappelijke bron• blootstelling aan gecontamineerd voedsel of drinkwater
Criteria voor laboratoriumconfirmatie <ul style="list-style-type: none">• detectie van botulinetoxine in een klinisch staal of <ul style="list-style-type: none">• isolatie van <i>Clostridium botulinum</i> uit feces/maagvocht of wondvocht
GEVALSDEFINITIE
Waarschijnlijk <ul style="list-style-type: none">• patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria
Bevestigd <ul style="list-style-type: none">• patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Bij voedselgerelateerd botulisme wordt ook contact opgenomen met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen.

10.3 ANDERE RICHTLIJNEN

-



10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

-

10.5 LITERATUUR

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

- > Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama* 2001;285:1059-1070.
- > Atlas RM. The medical threat of biological weapons. *Crit Rev.Microbiol.* 1998; 24: 157-168.
- > Aureli P, Franciosa G, Fenicia L. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21:866-868.
- > Bleck TP. Clostridium botulinum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4 ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1995: Chapter 235, 2178-2182.
- > Boer MG de, Thiel SW van et al. Disease outbreak of botulism food poisoning on a mini cruise. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153(16):760-764.
- > Byrne MP, Smith LA. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochemie* 2000; 82: 955-966.
- > Centers for Disease Control and Prevention:.. www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/ (July 24th 2010)
- > Dijk GW van, Vos PE, Eurelings M, Jansen GH en Gijn J. van. Volledig verlamd of hersendood? *Ned Tijdsch Geneesk* 2001;145:2513-16.
- > ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009
E:http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
- > Erbguth FJ. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998;351:1820.
- > Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama* 1997;278:399-411.
- > Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. *Emerg.Infect.Dis.* 1998;4:488-492.
- > Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999;283:1279-282.
- > Inglesby TV, O’Toole T, Henderson DA. Preventing the use of biological weapons: improving response should prevention fail. *Clin.Infect.Dis.* 2000;30:926-929.
- > Kalka-Moll WM, Aurbach U et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007;13(6):942-943.
- > Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin.Microbiol.Rev.* 2000;13:602-614.
- > Kliermann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin.Microbiol.Rev.* 2001;14:64-381.
- > Kortepeter M, Christopher G, et al. *usaMRIID’s Medical Management of Biological Casualties Handbook.* Fort Detrick, Maryland, usa: usaMRIID, 2001.
- > Levy SB. Microbial threats and the global society. *Emerg.Infect.Dis.* 1996; 2: 62-63.
- > Pavlin JA. Epidemiology of bioterrorism. *Emerg.Infect.Dis.* 1999;5:528-530.
- > Postma TJ, Hazenberg GJ, Driessen JJM et al. Een patient met botulisme veroorzaakt door Clostridium botulinum type B. *Ned. Tijdsch.Geneesk.* 1989;133(43):2137-40.
- > phls cdsc. botulism, interim guidelines for action in the event of a deliberate release. bot1.1. 1. cdsc. 1.
- > Ready T. Bioterrorism threat becomes reality. *Nat.Med.* 2001;7:1167.
- > Reddy V et al. Infant botulism- New York city, 2001-2002. *mmwr* 2003;52:21-24.



- > Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, Swerdlow DL. Botulism surveillance and emergency response. A public health strategy for a global challenge. *Jama* 1997;278: 433-435.
- > Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann.Intern.Med.* 1998;129:221-228.
- > Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. Textbook of Military Medicine. (3). 1997. Washington DC, Office of the Surgeon General at TMM publications, Borden Institute, Walter Reed ArmyMedical Center. TMM Series. Part I, warfare, weaponry and the casualty, chapters 30 and 33.
- > Smith L A. Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine* 2009;27 Suppl 4:D33-39.
- > Spencer RC, Lightfoot NF. Preparedness and response to bioterrorism. *J.Infect.* 2001;43:104-110.
- > Swaan CM, Ouwerkerk IM van et al. Cluster of botulism among Dutch tourists in Turkey, June 2008. *Euro Surveill* 2010;15(14).
- > Tiessen JJ. Infantiel botulisme bij een zuigeling in de regio Zuidoost-Drenthe. *Infectieziekten Bulletin* 13e jaargang(nummer 06), 225. 2000. CVI/cie.
- > Thomasse J, Arends JP, Heide PA van der, et al. 3 zuigelingen met obstipatie en hypotonie: infantiel botulisme. *Ned. Tijdsch. Geneesk.* 2005;149(15):826-31.
- > Wolters BA. Een patiëntje met infantiel botulisme. *Infectieziekten Bulletin* 11e jaargang(nummer 10), 189-192.1998. CVI/cie.

10.5.2 Referenties bij Vlaamse wijzigingen

- 1 Botulism, general information. Verkregen op 25-9-2015 van <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism>.
- 2 De Schrijver K, Turneer M, Ceulemans L. Botulisme na eten van gerookte ham en olijven. *Vlaams Infectieziektebulletin.* 1999;25(1):1-5.
- 3 Schrijver K De, Schoonheydt K. Wondbotulisme in Antwerpen. *Vlaams Infectieziektebulletin.* 2010;74 (3).
- 4 Botulism pag 10 retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/food-waterborne-diseases-annual-epidemiological-report-2014.pdf>



11 Bijlage I Botulinetoxine als biologisch wapen

11.1 INTRODUCTIE

Na de aanslagen op het World Trade Center in New York (11 september 2001) en de antraxverspreiding via de post in de maanden daarna, staan biologische wapens en bioterrorisme opnieuw in de belangstelling. De dreiging die van een moedwillige besmetting uitgaat (een zogenaamde 'low probability-high impact' event), rechtvaardigt een nadere evaluatie van botulinetoxine als een potentieel bioterroristisch wapen. Het toxine is een van de meest toxische substanties bekend; het is ongeveer honderdduizendmaal zo toxisch als sarin. Het kan in aerosolvorm verspreid worden, of het kan gebruikt worden om voedsel- en drinkwatervoorraden te besmetten. Zelfs een kleine epidemie zou bestaande voorraden antitoxine en de beademingscapaciteit op de intensive care units overbelasten.

11.2 GESCHIEDENIS

De ontwikkeling van botulinetoxine als een mogelijk biologisch wapen begon in de jaren dertig van de vorige eeuw. Japane militaire eenheden voerden *Clostridium botulinum*-culturen aan hun gevangenen tijdens hun bezetting van Mantsjoerije, met dodelijke afloop. Ofschoon Irak en de voormalige Sovjet Unie de Biologische en Toxine Wapens Conventie (BTWC) in 1972 ondertekenden, produceerden beide landen botulinetoxine voor gebruik als wapen. In de Sovjet Unie werd getracht het toxinegen in andere bacteriën te plaatsen. Na de Golf Oorlog (1991) gaf Irak toe 19.000 liter geconcentreerd botulinetoxine geproduceerd te hebben, waarvan 10.000 liter in militaire wapens geladen was. De regering van de Verenigde Staten verdenkt Iran, Irak, Noord-Korea en Syrië ervan botulinetoxine als biologisch wapen te ontwikkelen of ontwikkeld te hebben. Terroristen van de Japanse sekte Aum Shinrikyo hebben reeds getracht botulinetoxine als aerosol te verspreiden. Dit gebeurde op meerdere plaatsen in Tokio, Japan, tussen 1990 en 1995. Deze aanslagen mislukten door technische problemen en interne sabotage.

11.3 ONDERSCHIED TUSSEN NATUURLIJKE EN OPZETTELIJKE BOTULISME-EPIDEMIEËN

Een aanval/aanslag met een biologisch wapen kan open (aangekondigd) of gesloten (onaangekondigd) zijn. Bij een gesloten aanval is de meest waarschijnlijke eerste indicator een toename in het aantal patiënten met een klinisch beeld veroorzaakt door het gebruikte agens. In beide situaties zal gedegen veld epidemiologisch onderzoek het belangrijkste instrument zijn bij de identificatie van de betrokken pathogeen. Nauwkeurige documentatie van de patiëntenpopulatie, mogelijke porte d'entrée, kenmerken van de ziekte en snelle laboratoriumidentificatie van de pathogenen moet leiden tot bronopsporing, een adequate respons van medische en andere betrokken instanties, en tot een goede begeleiding van de slachtoffers. Opzettelijke besmetting met botulinetoxine moet overwogen worden wanneer:

- > er twee of meer gevallen gemeld worden van een acute afdalende verlamming waarbij eerst de hersenzenuwen zijn aangedaan en geen koorts of gevoelsverlies wordt beschreven;



- > bij een eerste analyse van een uitbraak gemeenschappelijke geografische factoren op de voorgrond treden, maar geen gemeenschappelijke voedselanamnese; **inhalatie van het toxine is geen natuurlijke besmettingsvorm!**
- > meerdere epidemieën zich voordoen zonder dat een duidelijke gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kan worden;
- > gevallen van botulisme zich voordoen met een ongebruikelijk toxinetype (te weten type C, D, F of G, of type E zonder associatie met vis of visproducten).

11.4 MOGELIJKE BIOTERRORISTISCHE SCENARIO'S

Botulinetoxine zou gebruikt kunnen worden voor opzettelijke besmetting van voedsel, drank of drinkwater in verschillende stadia van de voedselproductie of -distributieketen. Dit kan leiden tot een variabele distributie van botulismeslachtoffers of tot een enkele besmettingshaard, bijvoorbeeld een restaurant. De dader heeft op deze wijze relatief weinig invloed op de verspreiding (en mogelijke inactivatie) van het toxine. In drinkwatervoorraden vervalt het toxine snel, zowel door natuurlijke inactivatie als door verdunning. Daardoor is een bioterroristisch scenario met botulisme door contaminatie van waterleidingen minder waarschijnlijk. Men moet er op bedacht zijn dat door bewerking van het toxine of door de samenstelling van het medium de inactivatie trager kan verlopen. Het meest waarschijnlijke vehikel voor het botulinetoxine als biologisch wapen is de aerosol. Ondanks technische moeilijkheden om het toxine in aerosolvorm te krijgen (stabiliteit e.d.), is men daar in geslaagd (Aum Shinrikyo, Irak). Berekeningen ten aanzien van de toxiciteit van aerosolen zijn gebaseerd op de LD50 van het toxine, en gelden onder aanname van een aantal condities aangaande de ademhalingsfrequentie, teugvolume en de concentratie van het toxine in de ingeademde aerosolen. Men komt dan uit op een grootte, de LCt50, die het product is van de gemiddelde concentratie (C, in mg/m³) en blootstellingstijd (t, in min) die dodelijk is voor 50% van de blootgestelde populatie. (De bijbehorende eenheid is mg•min/m³). De LCt50 voor botulinetoxine type A in muizen en rhesusapen is 0.0225 mg•min/m³. Uit eerdere studies (door het U.S. Biological Warfare Program in de jaren zestig van de vorige eeuw) was reeds bekend dat met 8 kg botulinetoxine een aerosol gemaakt kan worden met een toxineconcentratie ter hoogte van de LD50 die een oppervlakte van 100 km² bedekt met een effectieve wolk.

11.5 RESPONS-/CONTROLEMAATREGELEN

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu; het Agentschap Zorg en Gezondheid; Brusselse Gezondheidsinspectie; Franstalige Gezondheidsinspectie en het WIV zullen een sleutelrol spelen bij het coördineren van de respons op een bioterroristische aanslag. De eerste belangrijke taken zijn het definiëren van de risicogroep (indexpatiënt en contacten) en bronopsporing.

- > Casusdefinitie: patiënt met een acute, afdalende, symmetrische verlamming waarbij eerst de aangezichts- en keelmusculatuur is aangedaan. Er is geen gevoelsverlies en geen koorts. (Het klinische beeld waarmee slachtoffers zich presenteren zal overigens gelijk zijn ongeacht de porte d'entrée; mogelijk is de incubatieperiode iets korter na inhalatie dan na ingestie van botulinetoxine.)
- > Contactdefinitie: eenieder die binnen een periode van 5 dagen voor de start van de symptomen van een casus blootgesteld is aan dezelfde bron als de casus.
- > Ook (huis-)dieren kunnen slachtoffer worden van bioterrorisme. Schakel een dierenarts in bij een vermoeden van boze opzet.



11.6 DECONTAMINATIE

Decontaminatie speelt geen rol van betekenis bij een bioterroristisch scenario met botulinetoxine. Reden hiervoor is een snel verval van toxine in aerosol (1-4% /min.) en derhalve afdoende inactivatie (meer dan 13 log) van toxine na twee dagen. Wel is het personen die blootgesteld zijn aan een toxine-aerosol aan te bevelen zichzelf en hun kleding te wassen met water en zeep. Een standaard wasmachineprogramma of handwas is voldoende. Wanneer grote hoeveelheden botulinetoxine vlak bij de eindgebruiker in het drinkwatersysteem worden gebracht zal men het water moeten chloreren om het toxine snel te vernietigen. Verhitten van het toxine $\geq 85^{\circ}\text{C}$ gedurende 5 minuten, zoals gebeurt bij koken, inactieveert het toxine in voedsel. Gecontamineerde of verdachte voorraden dienen getest en vernietigd te worden. Veldepidemiologisch onderzoek zal een belangrijke rol spelen bij identificatie van de bron. Primaire preventie is gericht op het vermijden van contact met de bron. Omdat er geen besmetting is van mens tot mens zal het aantal ziektegevallen niet toenemen door transmissie, maar door actieve surveillance wordt het werkelijk aantal ziektegevallen inzichtelijk en dit lijkt op een toename. Opsporing en medische supervisie van contacten is geboden. Isolatie en quarantaine zijn niet geïndiceerd.

Team infectieziektebestrijding Zorg en Gezondheid
Buiten kantooruren

T 02-553 35 85
T 02-512 93 89

Basistekst: LCI/GR november 2003, gewijzigd november 2010
Vlaamse versie 10.2015

