

Twee gevallen van vibriose in Antwerpen en in Oost-Vlaanderen in de zomer van 2017

Wim Flipse¹, Danni Van den Branden², Anne Piette³, Steven De Keukeleire⁴, Liesbet Van Rooy⁵, Naima Hammami⁶

Samenvatting

Vibrio species kunnen verschillende klinische beelden veroorzaken en kunnen ook in onze inheemse wateren voorkomen. *Vibrio cholerae* serotype O1 en O139 veroorzaakt het klassieke cholera ziektebeeld. Ziekte door andere *Vibrio* stammen wordt non-cholera *Vibrio*-infectie genoemd en uit zich meestal als milde maagdarminfecties. In mei en augustus 2017 werden twee gevallen van vibriose gemeld in Vlaanderen onder de vorm van een oorinfectie en van een maagdarminfectie gecompliceerd door een sepsis. Het verband met recreatiewater kon microbiologisch worden bevestigd voor één van de gevallen.

Inleiding

Cholera wordt geassocieerd met beelden van hevige waterige (rijstwater) diarree en ernstige dehydratie. Niet antibiotica maar een infuus of ORS is de enige remedie om overlijden te voorkomen.

Cholera wordt veroorzaakt door de *Vibrio cholerae*. Bij deze gram-negatieve bacterie zijn er 200 O-serotypen beschreven die in twee majeure groepen kunnen worden ingedeeld: de serotypen O1 en O139 en de non-cholera *Vibrio* (1). Het serotype O1 heeft twee biotypen: het "klassiek" type en het "El Tor" type (2). De serotypen O1 en O139 kunnen cholera-toxine produceren - in het bijzonder aangetoond door de expressie van de genen Ctx en TcpA- en epidemieën met het klinisch ernstig cholerasyndroom veroorzaken. De meeste besmettingen door *V. cholerae* O1 of O139 verlopen echter asymptomatisch (75% tot 90% van de gevallen) of als een milde diarree.

De non-cholera *Vibrio* (non O1/O139 serotypen, zoals bijvoorbeeld *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus* en *V. furnissii*) bezitten in 95% van de gevallen niet de Ctx genen die coderen voor het cholera-toxine (3,4). Deze *Vibrio* spp. zijn geassocieerd aan sporadische gevallen van vibriose onder de vorm van milde maagdarmin- en huidinfecties.

Ernstige gevallen door non-cholera *Vibrio* (sepsis, necrotische fasciitis) zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen bij patiënten met onderliggend lijden zoals levercirrose, diabetes mellitus, HIV/AIDS, trombocytopenie of immuundepressie (5,6,7).

In Vlaanderen is cholera veroorzaakt door *V. cholerae* O1 of O139, een meldingsplichtige infectieziekte (4). In de 19de eeuw kende Vlaanderen nog grote epidemieën van cholera, vooral in de stad Antwerpen door de aanwezigheid van de bacterie die binnengebracht werd via de haven. De uitbraken verdwenen nadat de leefomstandigheden van de bevolking verbeterden en er aandacht kwam voor veilig drinkwater (8). Het was de cholera-epidemie van 1830 die de aanleiding was om de verplichte melding van de ziekte door artsen in te voeren. De drie cholera-gevallen die sinds 2006 in Vlaanderen gemeld werden, zijn uitsluitend importgevallen waarbij de patiënten zich in Turkije besmet hadden (9,10).

Elders in de wereld blijft cholera een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Na de aardbeving in Haïti in 2010 ontstond er een grote cholera-epidemie die tot op de dag van vandaag voortduurt. Meer dan 700.000 verdachte gevallen zijn geregistreerd als ook 8.700 cholera-gerelateerde

1. Infectieziektebestrijding Antwerpen. wim.flipse@zorg-en-gezondheid.be

2. Infectieziektebestrijding Antwerpen

3. Klinisch bioloog, AZ Alma Eeklo

4. Apotheek, AZ Alma Eeklo

5. Milieugezondheidszorg Antwerpen

6. Infectieziektebestrijding Oost-Vlaanderen

sterfgevallen. Gebrek aan veilig water is de belangrijkste reden dat de epidemie nog niet onder controle is (11). Een recente uitbraak in Yemen heeft inmiddels al meer dan een half miljoen burgers getroffen, waarbij het dodental rond de 2.000 ligt (12). Het universeel gebruik van schoon water en goede sanitaire voorzieningen zijn het fundament van de cholera bestrijding in de wereld (13).

In dit artikel bespreken we twee ziektegevallen geïnfecteerd door cholera bacillen non-O1 en non-O139 in Vlaanderen.

Casuïstiek

Casus 1

Een 16-jarige jongeman in Antwerpen had klachten van langdurige oorloop, die later ook bloederig werd. Er was geen sprake van gastro-intestinale klachten, geen dunne ontlasting, en ook geen koorts. De klachten zouden eind augustus 2017 begonnen zijn. De jongen was niet op reis geweest. Hij was gaan zwemmen in een zwembad en een zwemvijver in de omgeving van Antwerpen. In de kweek van het oorvocht was *V. cholerae* gevonden. Na behandeling was de oorloop gestopt. Vier jaar geleden had hij een middenoortransplantatie ondergaan nadat door infectie de gehoorbeentjes waren aangetast. Via verdere typering kon men *V. cholerae* non-O1 en non-O139 aantonen. In het staal werd het CtxA gen, een virulente factor, met PCR niet gevonden.

Casus 2

Een 46-jarige man uit Oost-Vlaanderen kreeg klachten van epigastrische pijn, nausea, anorexie en koorts eind mei. Hij werd twee dagen na begin van de klachten opgenomen ter observatie op een dienst intensieve zorgen. Er werden hemoculturen afgenomen waarin *V. cholerae* gedetecteerd werd via MALDI-TOF. Een empirische behandeling werd opgestart met piperacilline-tazobactam (2 dagen), gevolgd door ciprofloxacine gedurende 2 weken. De man werkte in een slagerij en werd werkonbekwaam verklaard tot de resultaten van de typering gekend waren. In de voorgeschiedenis van de patiënt was er sprake van chirurgie wegens een levertumor in 2010, maar er was geen immunodpressie of levercirrose op het moment van de

infectie. Hij nam regelmatig NSAID in en er waren tekenen van erosieve gastritis bij gastroscopie. Bij bevraging naar een mogelijke bron zei de patiënt dat hij een dag voor de klachten in een kreek was gaan peddelsurfen samen met een groep en hij hierbij in het water viel. Bij deze val slikte hij veel water in. Niemand anders van het sportgezelschap ontwikkelde klachten. De verdere typering in het nationaal referentie centrum (NRC) in Luik toonde aan dat het om een *Vibrio cholerae* non-O1 en non-O139 ging, negatief voor het CtxA gen.

Omgevingsstalen

Bij casus 1 waren er geen afwijkende resultaten in de routinematige bacteriologische controles van het recreatiewater waarmee de casus in contact kwam. Samenvallend met casus 1 zijn er in mei 2017 stalen afgenomen in de haven van Antwerpen. Bij de MALDI-TOF analyse vond men *Vibrio* en bij verdere typering bleek het om *V. cholerae*, *V. furnissi* en *V. vulnificus* (groene kolonies) te gaan.

Bij casus 2 werd half juni een onderzoek gedaan van het kreekwater waarin de patiënt gevallen was. Het monster werd doorgestuurd naar het NRC: sterk positief voor *V. cholerae* non O1/O139 ($5 \cdot 10^2 - 10^3$ CFU/ml). Omdat de concentratie qua kiemen dermate hoog was, werd het team milieugezondheidszorg om advies gevraagd en ze stelden een recreatieverbod voor. Verder werd ook een negatief advies gegeven over het organiseren van een triatlon omwille van het infectierisico voor de deelnemers (diarree en wondinfectie). In een opvolgstaal na één maand bleef de concentratie aan *V. cholerae* hoog.

Bespreking

Deze casuïstiek toont aan dat er ook infecties door *V. cholerae* kunnen worden opgelopen in Vlaanderen. Het ging hier om de non-O1/O139 serotype *V. cholerae* bij twee patiënten met verschillende leeftijd en met een verschillend klinisch beeld. Eén patiënt maakte een maagdarminfectie door die gecompliceerd werd door sepsis zonder dat er duidelijke risicofactoren konden geïdentificeerd worden. De andere patiënt had een oorinfectie. Een oorinfectie door cholera wordt wel vaker gerapporteerd (14). In een review werden 350 gevallen gevonden van extra-gastro-intestinale gevallen van non-O1/O139 cholera en was diarree slechts in 42% aanwezig (15). Zeven-

Tabel 1 Resultaten waterstalen in vier gebieden in de Antwerpse haven in 2017

	Gebied 1	Gebied 2	Gebied 3	Gebied 4
<i>Escherichia coli</i>	30 CFU/100ml	2 CFU/100ml	16 CFU/100ml	24 CFU/100ml
<i>Enterococci</i>	158 CFU/100ml	2 CFU/100ml	750 CFU/100ml	14 CFU/100ml
<i>Vibrio cholerae</i>	0 CFU/100ml	0 CFU/100ml	920 CFU/100ml	0 CFU/100ml
<i>Vibrio furnissi</i>	0 CFU/100ml	440 CFU/100ml	71760 CFU/100ml	1480 CFU/100ml
<i>Vibrio vulnificus</i> (var. groen)	2680 CFU/100ml	80 CFU/100ml	40 CFU/100ml	80 CFU/100ml

CFU= kolonie vormende eenheden

zeventig percent was man en 95% had een onderliggend lijden.

Meldingen van cholera zijn over het algemeen zeldzaam in Europa, meestal betreft het importpathologie bij reizigers naar endemische gebieden (16). Gevallen van non-O1/O139 *V. cholerae* infecties die in Europa opgelopen zijn, worden wel vaker gediagnosticeerd. De besmetting gebeurt fecaal-oraal, na het inslikken van gecontamineerd water (zee- en brakwater) of na het eten van rauwe of onvoldoende gekookte zeevruchten. Non O1/O139 serotypen worden vaker geïsoleerd uit rivieren en estuaria vergeleken met O1 en O139 serotypen (16). Bij casus één werden er geen afwijkingen vastgesteld bij de bacteriologische analyses van het water waarmee de patiënt in contact kwam. De patiënt woonde echter 5 kilometer van gebied 3 van de haven, maar het is onduidelijk of de infectie geassocieerd was met de bevindingen in het water van de haven. De vraag was of de aanwezigheid van deze bacteriën een infectierisico vormde voor de werknemers in de haven. Dit werd niet als gevaarlijk beschouwd, omdat het geen zwemwater betrof en van cholera-bacillen bekend is dat er veel bacillen nodig zijn om vibriose te veroorzaken. De literatuur beschrijft een minimum infectieuze dosis (MID) van 10^6 , dit zou betekenen dat een persoon van de zwaarst besmette plaats 1,4 liter zou moeten drinken om besmet te geraken (17). Bij casus twee was er anamnestic een contact met besmet recreatiewater en werden de gevonden concentraties aan non-cholera *Vibrio* in dit water als een risico voor infectie beschouwd. De literatuur beschrijft dat de gemiddelde hoeveelheid ingeslikt water bij het zwemmen varieert van $3,7-34 \times 10^{-3}$ liter, waardoor men meestal onder de MID blijft. Casus twee vermeldde dat hij zeer veel

gecontamineerd water had ingeslikt tijdens zijn val, maar volgens onze berekening zou hij 1 liter moeten drinken (18,19).

V. cholerae non O1/O139 serotypen worden in centraal Europa frequent teruggevonden in de kustwateren van de Noordzee en de Baltische zee, maar ook in sommige alkalische meren (1,20). Vele fysico-chemische omstandigheden bevorderen de groei van *V. cholerae* kolonies in de natuurlijke omgeving. De bacterie gedijt het beste bij watertemperaturen boven 17°C, laag zoutgehalte (<1%) en kan niet goed tegen een lage pH. Ook moet er voldoende zuurstof, zonlicht en regenval zijn en de beschikbaarheid van sporen van elementen, chemische voedingsstoffen en mariene organismen aanwezig zijn (17,21).

De twee gerapporteerde casussen deden zich aan het eind van de lente en zomer 2017 voor, toen hoge temperaturen werden genoteerd door het KMI (<https://www.meteo.be/meteo/view/nl/123766-Huidige+jaar.html#month7>). In de literatuur rapporteert men een associatie tussen hittegolven, de opwarming van de aarde en klimaatverandering met een toename van de temperatuur van oppervlakte wateren en een verhoogd aantal in *Vibrio*-infecties, vooral in de zomers (1,18,22). Een studie toonde via een lineair model aan dat er een relatie was tussen maximum zeevatertemperatuur en het jaarlijks aantal vibriose gevallen en dat er een hoger risico was in jaren met een hittegolf (23). De kans dat pathogene varianten van *Vibrio cholerae* en *Vibrio vulnificus* in onze buitenwateren worden aangetroffen, blijft echter klein (2-5%). Clinici moeten vooral alert blijven bij personen met risicofactoren die een gastro-enteritis ontwikkelen na een blootstelling aan zee- of oppervlaktewater of consumptie

van zeevruchten, aangezien zij een hoger risico hebben op infectie en complicaties. De monitoring van *Vibrio cholerae* in recreatiewater is niet opgenomen in de routine bacteriologische controles in België. Wanneer er echter *Vibrio cholerae* kan worden aangetoond in het oppervlaktewater waarmee een patiënt in contact kwam, kan een geïnformeerd advies over zwemverbod gegeven worden gericht aan de mensen met risicofactoren.

Conclusie

Deze twee casussen tonen aan dat infecties met *Vibrio cholerae* niet altijd importgevallen zijn. *Vibrio species* kunnen ook in onze inheemse wateren voorkomen. Omwille van de ernst van cholera én

het grote aantal waterrecreanten én het feit dat er al decennia lang geen meldingen geweest zijn van inheems verworven cholera lijkt het risico om een besmetting met *V. cholerae* op te lopen uitermate beperkt te zijn.

In beide casussen gaat het om het een niet toxine producerende stam die niet het klassieke cholera ziektebeeld geeft. Clinici dienen in hun differentiaal diagnose van zelflimiterende gastro-enteritis of andere infecties ook een infectie met *V. cholerae* of andere *Vibrio species* op te nemen, zeker na het eten van zeevruchten of contact met potentieel besmet water.

Summary

Vibrio species can cause different clinical presentations and can also occur in surface waters in Belgium. *Vibrio cholerae* serotype O1 and 139 cause the classical cholera disease. Disease caused by other *Vibrio* strains is called a non-cholera vibriosis and usually manifests as mild gastro-enteritis or skin infections. In May and August 2017 two cases of vibriosis were notified in Flanders manifesting as an ear infection and as a gastro-enteritis complicated by a sepsis. The association with recreational water could be microbiologically confirmed for one of the cases.

Trefwoorden: vibriose, non-cholera *Vibrio*

Literatuurreferenties

1. Lukinmaa S, Mattila K, Lehtinen V, et al. Territorial waters of the Baltic Seas as a source of infections caused by *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139: report of 3 hospitalized cases. *Diagn Microb Infect Dis* 2006;54:1-6.
2. Cholera. In: Beaujean DM, Steenbergen JE van, Timen A. Eds. Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen. Brussel, LCI, Agentschap Zorg en Gezondheid, 2011:156-65.
3. CDC. Questions and answers. Vibriospecies causing vibriosis. Verkregen op 28/11/2017 van <https://www.cdc.gov/vibrio/faq.html>.
4. Derber C, Coudron P, Tarr C, Gladney L, Turnsek M, Shankaran S, Wong E. *Vibrio furnissii*: an Unusual Cause of Bacteremia and Skin Lesions after Ingestion of Seafood. *J Clin Microbiol* 2011;46:2348-9.
5. Hirk S, Huhulescu S, Allerberger F, et al. Necrotizing fasciitis due to *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 after exposure to Austrian bathing sites. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:141-5.
6. Huhulescu S, Indra A, Feierl G, et al. Occurrence of *Vibrio cholerae* serogroups other than O1 and O139 in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:235-41.

7. Lee YL, Hung PP, Tsai CA et al. Clinical characteristics of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolates and polymerase chain reaction analysis in their virulence factors. J Microbiol Immunol Infect 2007;40:474-80.
8. De Schrijver K. Cholera in de negentiende eeuw. Vlaams Infbulletin 2006;2:6-8.
9. De Schrijver K, Boeckx H, Top G, et al. Cholera bij Belgische toeristen na een reis naar West-Turkije. Vlaams Infbulletin 2006;2:3-6.
10. Agentschap Zorg en Gezondheid. Cijfers over meldingsplichtige infectieziekten 2006-2016. Brussel, geraadpleegd op 21/9/2017. Beschikbaar op: www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers/
11. Haiti: Cholera Outbreak - Oct 2010 – ongoing. Verkregen op 1/10/2017 van <https://reliefweb.int/disaster/ep-2010-000210-hti>.
12. Cholera count reaches 500 000 in Yemen. Verkregen op 1/10/2017 van www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/cholera-yemen-mark/en/.
13. Ending cholera. A global roadmap to 2030. Global taskforce on cholera control. Verkregen op 1/10/2017 van www.who.int/cholera/publications/global-roadmap/en/.
14. Kechker P, Senderovich Y, Ken-Dror Y, et al. Otitis Media Caused by *V. cholerae* O100: A Case Report and Review of the Literature. Front. Microbiol 2017 ;8:1619. doi: 10.3389/fmicb.2017.01619
15. Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, et al.. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteraemia: case report and literature review. SpringerPlus 2015;4:575.
16. Reidl J, Klose KE. *Vibrio cholerae* and cholera: out of the water and into the host. FEMS Microbiology Reviews 2002;26:125-39.
17. Kothary MH, Babu US. Infective dose of foodborne pathogens in volunteers: a review. Journal of Food Safety 2001;21:49-73.
18. Dorevitch S, Panthi S, Huang Y, et al. Water ingestion during water recreation. Water Research 2011;45:2020-8.
19. Smets FM, Schrijven JF, de Roda Husman AM. Exposure for swimmers in bathing waters and swimming pools. Water Research 2011;45:2392-400.
20. Baker-Austin C, Trinanés JA, Salmenlinna S, et al. Heat Wave-Associated Vibriosis, Sweden en Finland, 2014. Emerging Infectious Diseases 2016;22(7):1216–20 DOI 10.32032/eid2207.151996.
21. Almagro-Moreno S and Taylor RK. Cholera: Environmental Reservoirs and impact on disease transmission. Microbiol Spectrum 2013;1(2). doi:10.1128/microbiolspec.OH-0003-2012.
22. Schirmeister F, Dieckmann R, Bechlars S, et al. Genetic and phenotypic analysis of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 isolated from German and Austrian patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:767–78.
23. Baker-Austin C, Trinanés JA, Taylor N, et al. Emerging *Vibrio* risk at high latitude in response to ocean warming. Nat Clim Change 2012;3:73-7. <https://dx.doi.org/10.1038/nclimate1628>.