Babesiosis Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: *Babesia*-protozoa
Besmettingsweg: Via vector: beet met besmette *Ixodida*-teek.
Incubatietijd: *B. divergens*: 1- 3 weken. *B. microti*: 1- 6 weken, soms 3 maanden.
Maatregelen: LCI/CIb informeren gezien de zeldzaamheid van voorkomen in Nederland).
Symptomen: *B. divergens* (alleen bij miltlozen): acuut, ernstig ziektebeeld (hemoglobinurie, icterus mogelijk shock, nierfalen, 'adult respiratory distress syndrome'). *B. microti*: soms milde hepato- en splenomegalie.

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie Totstandkoming LCI-richtlijnen.

Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De richtlijn zal worden herzien.
Dit betekent niet dat de inhoud van deze richtlijn incorrect is. Wel bestaat er een kans dat een deel van de informatie verouderd is. Belangrijke wijzigingen worden altijd zo spoedig mogelijk verwerkt en naar het veld gecommuniceerd. Mocht u onjuistheden tegenkomen in een richtlijn dan stellen we het zeer op prijs als u daarover contact opneemt met de LCI. Voor intercollegiaal overleg kunt u contact opnemen met de LCI: lci@rivm.nl / 088-689 7000.

Versiebeheer

Maart 2012: vastgesteld door het LOI en goedgekeurd door de Gezondheidsraad.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Babesia is een protozo waarvan wereldwijd ongeveer honderd soorten zijn beschreven die zoogdieren en vogels infecteren. *B. microti* (voornamelijk in de VS) en *B. divergens* (voornamelijk in Europa) zijn de belangrijkste veroorzakers van babesiosis bij de mens. Er zijn nog enkele andere *Babesia*-soorten ontdekt die ziekte bij de mens kunnen veroorzaken, onder andere *B. venatorum* en *B. duncani*.

Babesia-protozoa maken voor hun levenscyclus gebruik van zowel de teek als zijn gastheer.

De door *Babesia* geïnfecteerde teek injecteert tijdens de bloedmaaltijd sporozoïeten in de gastheer. Deze sporozoïeten dringen de erytrocyten binnen en ondergaan daar een aseksuele vermenigvuldiging waarbij merozoïeten worden gevormd. Door de replicatie lyseert de rode bloedcel en komen de merozoïeten vrij, die op hun beurt weer andere rode bloedcellen kunnen infecteren. Geïnfecteerde rode bloedcellen kunnen tijdens een bloedmaaltijd door een teek worden opgenomen. Binnen de teek, de definitieve gastheer, vindt vervolgens de seksuele vermenigvuldiging plaats waarbij uiteindelijk weer sporozoïeten worden gevormd in de speekselklier. De mens is een ‘accidental host’ en maakt verder geen deel uit van de cyclus. [1]

Pathogenese

De ziekte wordt behalve door teken ook door middel van bloedtransfusie overgedragen. De overdracht van Babesia-parasieten door de teek vindt waarschijnlijk plaats aan het einde van de bloedmaaltijd (2-5 dagen na aanhechting). [2] Bij verwijdering van de teek binnen 24 uur na aanhechting is de kans op infectie verwaarloosbaar. Bij knaagdieren is gevonden dat de efficiëntie van overdracht toeneemt met de aanhechtingsduur van de teek en oploopt tot 100% op het moment dat de teek zelf loslaat. De ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door de vernietiging van de erytrocyten.

Incubatieperiode

Na een tekenbeet bedraagt de incubatietijd voor *B. divergens* meestal 1 tot 3 weken. Voor *B. microti* zijn langere incubatietijden gevonden: 1 tot 6 weken, soms zelfs tot 3 maanden bij een lage infectieuze dosis. [3] Na een bloedtransfusie zijn incubatietijden van 1 tot 9 weken beschreven. [4]

Ziekteverschijnselen

Een infectie met *B. divergens (*die tot nu toe uitsluitend bij miltlozen is gevonden [5]) verloopt meestal acuut en ernstig. De parasitemie (percentage besmette rode bloedcellen) varieert van 1 tot 80%. [5] Hemoglobinurie is vaak een van de eerste symptomen, gevolgd door icterus als gevolg van de hoge hemolyse. In de ernstigste ziektegevallen ontwikkelt de patiënt een shock, met nierfalen en ‘adult respiratory distress syndrome’. De mortaliteit van een infectie met *B. divergensis* is 42%. [3] Asymptomatische *B. divergens*-infecties zijn tot nu toe nooit gevonden.

Een infectie met *B. microti* verloopt vaak minder ernstig en kan zelfs volledig asymptomatisch verlopen. Symptomen zijn algemene malaise, koorts, griepachtige verschijnselen en anemie. Ook milde hepato- en splenomegalie kunnen voorkomen. *B. microti*-infecties treden ook op bij patiënten met een intacte milt. Ongeveer 1 op de 3 *B. microti*-patiënten heeft splenectomie ondergaan. De parasitemie is vaak laag bij personen met een intacte milt (1-20%) en kan tot 85% oplopen bij personen zonder milt. Bij personen met een milt treedt zonder therapie meestal binnen 2 tot 3 weken een volledig herstel op. Een deel van de asymptomatisch geïnfecteerde personen kan echter tot meer dan een jaar geïnfecteerd blijven. Patiënten met een gestoorde afweer lopen risico op ernstige ziekteverschijnselen zoals beschreven voor *B. divergens*. De mortaliteit van een infectie met *B. microti* ligt rond de 5%. [3]

Natuurlijke immuniteit

Zowel humorale als cellulaire factoren zijn van belang bij de immuniteit tegen *Babesia*-infecties. De milt is belangrijk voor het klaren van de infectie door het verwijderen van de geïnfecteerde erytrocyten uit de bloedbaan, maar ook macrofagen en ‘natural killer cells’ zijn van belang. [3] Het is niet bekend of immuniteit na doorgemaakte babesiosis blijvend is; herinfecties met *Babesia* zijn niet beschreven.

Reservoir

Babesiose is een zoönose waarbij knaagdieren, herten en runderen de voornaamste reservoirs vormen. Runderen zijn het voornaamste reservoir voor *B. divergens. B. divergens* kan ook transovarieel in de teek worden overgedragen zodat de larven al besmet kunnen zijn. Kleine knaagdieren (muizen) vormen het reservoir van *B. microti* van waaruit de larven worden besmet. Transovariële overdracht vindt niet plaats bij *B. microti.* Via transstadiale transmissie raken ook de nimfen en volwassen teken besmet. De reservoirs voor de overige Babesia-typen zijn nog onbekend.

Besmettingsweg

Transmissie van *Babesia* van dier naar mens vindt uitsluitend plaats via Ixodida-teken. De *Ixodes ricinus* (schapenteek) is in Europa de belangrijkste vector voor babesiosis bij de mens. De vector heeft een levenscyclus van 2 tot 3 jaar waarin drie stadia worden doorlopen: larve (0,5-1 mm groot), nimf (1-1,5 mm groot) en volwassen teek (3-10 mm groot). In elk stadium voedt de teek zich, in de actieve periode van maart tot november, éénmaal met bloed van de gastheer waarbij overdracht kan plaats vinden. Vooral de nimfen en volwassen teken zijn betrokken bij het besmetten van de mens, bij wie een bloedmaal respectievelijk 4 à 5 en 7 dagen duurt. Kinderen worden ook nog wel eens geparasiteerd door larven.

De teek die in Europa waarschijnlijk verantwoordelijk is voor het in stand houden van *B. microti*-infecties in de knaagdierpopulatie is Ixodes trianguliceps. Dit is een teek die zich vooral in de holen van knaagdieren ophoudt en zelden mensen bijt. In de VS is de Ixiodes scapularis (= I. dammini), tevens de vector van *Borrelia burgdorferi* en *Anaplasma phagocytophilum* (de verwekker van humane granulocytaire anaplasmose), betrokken bij de overdracht van *B. microti* naar de mens.

Een andere transmissieroute is transfusie van bloedproducten. Infecties gerelateerd aan bloedtransfusie worden vrijwel altijd veroorzaakt door *B. microti*. [4]

Perinatale transmissie van *B. microti* is beschreven in drie neonaten. [7]

Besmettelijke periode

Geen.

Besmettelijkheid

De patiënt is, anders dan via bloedtransfusie, niet besmettelijk voor anderen.

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM

Zie ook Diagnostisch Vademecum Babesiose

Microbiologische diagnostiek

Microscopie

De laboratoriumdiagnostiek van babesiosis is vooral gebaseerd op microscopisch onderzoek van een giemsa-gekleurd bloeduitstrijkje en dikkedruppelpreparaat. Parasieten zijn zichtbaar 2 tot 4 weken na de tekenbeet. De parasitemie kan erg laag zijn (< 1%), wat de diagnose bemoeilijkt. Omdat parasieten soms pas zichtbaar worden na het ontstaan van de symptomen kan het nodig zijn om meerdere vervolgbloeduitstrijkjes te onderzoeken om de diagnose te stellen. Bij *Babesia*

kan het zogenaamde Maltezer kruis te zien zijn, waarbij vier trofozoïeten binnen de erytrocyt in een karakteristieke kruispositie liggen. Verwarring met malariaparasieten, voornamelijk *Plasmodium falciparum*, is mogelijk. *Babesia* veroorzaakt echter geen veranderingen in de vorm van de rode bloedcellen en er is geen pigmentvorming.

Serologie
Antilichamen tegen *Babesia* zijn pas 7 tot 10 dagen na het optreden van de symptomen aantoonbaar. [5] De standaard serologische test voor *Babesia* is de immunofluorescentietest. Deze heeft zowel voor IgM als IgG een goede sensitiviteit en specificiteit. [3] Er is slechts een geringe kruisreactiviteit tussen *B. divergens* en *B. microti*. *B. divergens*-infecties zijn meestal acuut en ernstig. Omdat er nog geen antistoffen meetbaar zijn in deze fase zijn serologische testen minder bruikbaar voor een diagnose.

Moleculaire technieken
Met behulp van zeer gevoelige PCR-technieken is opsporing en confirmatie van *Babesia*-infecties mogelijk. Dit kan van toepassing zijn bij een lage parasitemie bij milde infecties met *B. microti*, maar kan ook van belang zijn om (asymptomatische) infecties op te sporen.

Serologische en moleculaire testen worden in Europa alleen uitgevoerd door gespecialiseerde centra. Op het RIVM is moleculaire en serologische diagnostiek na overleg beschikbaar. Zie Diagnostisch Vademecum

Overige diagnostiek
Klinisch-chemisch en hematologisch onderzoek

Hemolytische anemie is het belangrijkste kenmerk bij babesiosis, maar hemoglobinurie, thrombocytopenie en atypische lymfocytose kunnen ook voorkomen.

Risicogroepen
Verhoogde kans op infectie
Veelvuldig verblijf in de habitat van teken tijdens het actieve seizoen (maart tot november), zoals van jagers en bosarbeiders, vormt een risico voor het oplopen van een tekenbeet met mogelijk risico op een *Babesia*-infectie. Maar ook kampeerders en wandelaars die deze gebieden bezoeken behoren tot de risicogroepen. Frequent contact met runderen is mogelijk een risicofactor voor het oplopen van een B. divergens-infectie. Het besmettingspercentage van de teken is mede bepalend voor het risico om geïnfecteerd te raken.

Arbeidsgerelateerde risicogroepen
In Nederland is 4% van de teken die zijn gevonden bij mensen die zich melden bij de huisarts, positief voor *Babesia spp*. Dit betekent dat iedereen die een tekenbeet tijdens het werk kan oplopen ook tot de risicogroep voor babesiosis behoort.

Hoogrisicogroepen zijn: jagers, bosarbeiders en alle anderen die werken in tekenrijke streken Ook medewerkers in de veehouderij (rundercontact) hebben verhoogde kans op tekenbeten.

De mogelijkheid van besmetting met B. divergens en andere Babesia spp moet opgenomen worden in de Risico-inventarisatie en evaluatie (RI&E) van alle jagers, bosarbeiders, werknemers die contact hebben met runderen en werknemers in de ongediertebestrijding.
Ook kwetsbare werknemers moeten in de Risico-inventarisatie en evaluatie worden beschreven.

Overdracht via bloedtransfusie is beschreven. De kans hierop is klein. Theoretisch zou overdracht tijdens het werk ook via bloed-bloedcontact kunnen plaatsvinden, bijvoorbeeld bij werknemers in de vleesverwerking of laboratoriumpersoneel.

Verhoogde kans op ernstig beloop

- Splenectomie is de belangrijkste risicofactor voor ernstige *Babesia*-infecties (zowel veroorzaakt door *B. divergens* als *B. microti*).
- Daarnaast lopen ouderen en immuno-incompetente personen, zoals personen met een hivinfectie en personen die corticosteroïden gebruiken, een groter risico op hoge parasitemieën met massale hemolyse die fataal kan verlopen. [3]
- Zwangeren lijken geen verhoogd risico op een ernstig verloop te hebben.
- Dubbelinfecties met andere door teken overgedragen pathogenen, in het bijzonder *Borrelia burgdorferi*, komen voor en kunnen mogelijk ook ernstiger verlopen. [6]

Medisch kwetsbare werknemers
Personen met een (functionele) hypo- of asplenie of andere immuno-incompetenties wordt afgeraden functies uit te oefenen waarbij zij tekenbeten kunnen oplopen. Dit vanwege de mogelijkheid tot een ernstiger verloop, ook door een mogelijk reeds eerder opgelopen infectie met lymeborreliose. Kwetsbare personen die werken in de veehouderij of regelmatig werkzaamheden verrichten in de natuur, dienen actief te worden opgespoord bij de aannamekeuring, tijdens de ziekteverzuimbegeleiding en eventueel via het PMO (Preventief Medisch Onderzoek).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Babesia-species komen wereldwijd voor, gerelateerd aan gebieden waar Ixodes-teken actief zijn. Humane babesiose is gerapporteerd in verschillende landen in Europa (Frankrijk, Ierland, Schotland, Zweden, Spanje, voormalig Joegoslavië, Duitsland, Zwitserland en Rusland). Dit waren voornamelijk infecties met *B. divergens* bij personen zonder milt. [5] Recent is ook de eerste patiënt beschreven met een in Europa opgelopen *B. microti*-infectie. [8]

In Noord-Amerika (Canada, USA, Mexico) is *B. microti* de meest voorkomende soort en worden infecties ook gezien bij personen met een gezonde milt. [5] Daarnaast zijn infecties met *B. microti* -verwante species ook beschreven in Japan, China, India en Taiwan. *B. venatorum* is tot nu toe alleen gevonden in Europa bij drie miltloze patiënten. Omdat *Babesia* gemakkelijk verward kan worden met *Plasmodium*, is in malaria-endemische gebieden weinig bekend over de verspreiding van *Babesia*-infecties bij de mens.

Voorkomen in Nederland

In Nederland zijn in enkele onderzochte gebieden lage percentages besmette teken in de vegetatie aangetroffen (0,6%-2.3%). [9] Zowel *B. divergens, B. microti* als *B. venatorum* zijn in Nederlandse schapenteken gevonden. *B. divergens* veroorzaakt periodiek in Nederland kleine uitbraken onder runderen met hemolytische anemie. Er is in Nederland recent een geval van een geïmporteerde humane babesiose vastgesteld, maar tot nog toe zijn geen in Nederland opgelopen humane babesiose beschreven. [10] Door het RIVM is echter wel recent aangetoond dat *Babesia*-geïnfecteerde teken worden aangetroffen bij 4% van de patiënten die zich met een tekenbeet melden bij de huisarts. [11]

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie

Een humaan vaccin is niet beschikbaar.

Passieve immunisatie

Geen.

Algemene preventieve maatregelen

De enig mogelijke vormen van preventie zijn het voorkómen van tekenbeten, controle van het lichaam op teken en het zo snel mogelijke verwijderen van teken. [15] Voor algemene adviezen ter voorkoming van een tekenbeet en het verwijderen van de teek zie de richtlijn Lymeborreliose.

Preventieve maatregelen op het werk

Algemene preventieve maatregelen voor werknemers die mogelijk blootgesteld worden:

- Bij iedere werknemer moet zijn/haar mogelijke kwetsbaarheid voor babesiosis geëvalueerd worden. Bij een verhoogde kwetsbaarheid (hypo- of asplenie of andere immuno-incompetenties) wordt een aanstelling in de risicofunctie afgeraden.
- Iedere werknemer moet voorgelicht worden over het risico op oplopen van babesiosis en over de symptomen, en het advies krijgen om bij optredende symptomen een arts te raadplegen. Ook de bedrijfsarts moet ingelicht worden.
- Iedere werknemer moet de bedrijfsarts op de hoogte stellen van een eventueel ontstane of ontdekte verhoogde kwetsbaarheid voor babesiosis.

Desinfectie

Conform de richtlijn standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg

Maatregelen

Meldingsplicht

De LCI en het CIb op de hoogte stellen, gezien de zeldzaamheid van voorkomen in Nederland.

Bronopsporing

Niet nodig.

Contactonderzoek
Niet nodig.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten
In geval van een recente bloeddonatie door de patiënt moet de bloedbank worden ingelicht om overdracht naar de ontvanger te voorkomen.

Melden als beroepsziekte
Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.

Profylaxe
Niet geïndiceerd.

Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau
Wering is niet van toepassing.

Profylaxe & Behandeling
Profylaxe
Niet geïndiceerd.

Behandeling
De standaardbehandeling voor ernstige babesiose is een combinatie van intraveneus clindamycine en oraal kinine. [12, 13] Wisseltransfusie in combinatie met antimicrobiële therapie is geïndiceerd bij hoge parasitemieën (? 10%), ernstige hemolyse, en nier-, lever- of longaandoeningen veroorzaakt door ernstig verlopende infecties. [12] Bij meer dan de helft van de behandelde patiënten worden bijwerkingen gemeld (tinnitus, vertigo en gastrointestinale reacties). [14]

Ook de combinatie atovaquone en azithromycine is zeer effectief gebleken, met als bijkomend voordeel dat het minder bijwerkingen heeft dan de eerst genoemde combinatie. [14] Infecties met *B. divergens* kunnen snel ernstig verlopen waardoor snel en adequaat geneeskundig ingrijpen van levensbelang is. Behandeling van asymptomatische *B. microti*-infecties wordt niet aangeraden vanwege de gemelde bijwerkingen. [12]

Bij personen die na terugkeer uit malariagebieden symptomen krijgen, moet altijd tevens een *Plasmodium*- en/of *Borrelia*-infectie worden uitgesloten, dan wel worden meebehandeld. Chloroquine en de meeste andere antimalariamiddelen zijn niet effectief tegen Babesia. [3]

Historie
Babesiosis, veroorzaakt door de protozo *Babesia*, komt wereldwijd voor gerelateerd aan gebieden waar de vector, de teek van de familie *Ixodidae*, actief is. *Babesia* is verwant aan de

malariaparasiet (*Plasmodium*-soorten) en kan hiermee zowel morfologisch als op basis van de klinische verschijnselen verward worden. *Babesia* infecteert de erytrocyten en kan behalve door tekenbeten ook door middel van bloedtransfusie worden overgebracht. Patiënten bij wie een splenectomie is verricht, hebben een grotere kans op een ernstig beloop.

De twee belangrijkste verwekkers van humane babesiosis zijn *B. divergens,* een runderparasiet, en *B. microti*, een knaagdierparasiet. Infecties bij de mens worden in Europa vooral veroorzaakt door *B. divergens*. In 1957 is deze infectie voor het eerst beschreven bij een miltloze patiënt in voormalig Joegoslavië. Sindsdien zijn ongeveer veertig gevallen van fulminant verlopende humane babesiosis veroorzaakt door *B. divergens* en *B. venatorum* (idem *Babesia EU*) bij miltloze personen in Europa beschreven. Enkele honderden humane *B. microti*-infecties zijn gedocumenteerd, maar voornamelijk in de Verenigde Staten.

Literatuur

1. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human Babesiosis. Infect Dis Clin N Am 2008;22:469-488.
2. Kjemtrup AM, Conrad PA. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. Int J Parasitol 2000;30:1323-1337.
3. Homer MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. Clin Microbiol Rev 2000;13:451-469.
4. Leiby DA. Babesiosis and blood transfusion: flying under the radar. Vox Sang 2006;90:157-165.
5. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. Ann Trop Med Parasitol 1998;92:489-501.
6. Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin Microbiol Rev 2006;19:708-727.
7. Fox LM, Wingerter S, Ahmed A, Arnold A, Chou J, Rhein L, Levy O. Neonatal babesiosis, case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 2006;25:169-173.
8. Hildebrant A, Hunfeld KP, Baier M, Krumbholz A, Sachse S, Lorenzen T, Kiehntopf M, Fricke HJ, Straube E. First confirmed autochthonous case of human Babesia microti infection in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:595-601.
9. Wielinga PR, Fonville M, Spong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW van der. Persistent detection of Babesia EU1 and Babesia microti in The Netherlands during a 5-year surveillance:2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis 2008; DOI: 10.1089/vbz.2008.0047.
10. Boer R de, Nohlmans MKE, Boogaard AEJM van den. Nederlandse teken als overbrengers van infectieziekten. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134,1295-1299.
11. Hofhuis A. Nieuwsbrief Landelijk Tekenbetenonderzoek, RIVM, februari 2009.
12. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1089-1134.
13. Weiss LM. Babesiosis in humans: a treatment review. Expert Opin 2002;3:1109-1115.
14. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbaw J, Burke G, Telford SR et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. New Engl J Med 2000;343:1454-1458.
15. Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: Recent insights into an ancient disease. Int J Parasitol 2008;38:1219-1237.