

Bijlage I Evidence-based literatuuronderzoek

Voor de richtlijn *Cryptosporidiose* heeft het Provinciaal Overleg Infectieziektebestrijding ZeeBra een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Hieruit zijn vier uitgangsvragen geformuleerd, waarnaar een literatuursearch is gedaan in Medline van 1995 tot en met 2008 en in Embase vanaf 1995 tot en met 2008.

In de periode 2008 tot 2010 zijn de recentere publicaties die betrekking hebben op onderstaande vier vragen met gebruik van PubMed getraceerd en ingevoegd.

Vragen:

1. Wat zijn de kwetsbare groepen voor cryptosporidiose en zijn bij deze groepen speciale leefregels zinvol?
2. Wat is een uitbraak en is bekend welke acties er bij een uitbraak ondernomen moeten worden?
3. Na hoeveel tijd is brononderzoek nog zinvol?
4. Zwemwater kan ook *Cryptosporidium* bevatten, wat zijn de consequenties?

Er is gezocht vanaf 1995 tot oktober 2008.

Naam file	aantal
med 081007 P guidelines	20
med 081007 P systrev	25
med 081007 P reviews	38
med 081007 P diagnose na 2003	35
med 081007 P topts	67
med 081007 P vr1 kwetsbare groepen observat	53
med 081007 P vr2 outbreak def observat	52
med 081007 P vr3 contact tracing	6
med 081007 P vr4 zwemwater	47
emb 081007 P guidelines	8
emb 081007 P systrev	39
emb 081007 P vr1 kwetsbare groepen observat	53
emb 081007 P vr2 outbreak def observat	47
emb 081007 P vr3 contact tracing	19
emb 081007 P vr4 zwemwater	23
emb 081007 P diagnose	6

1. Wat zijn de kwetsbare groepen voor cryptosporidiose en zijn bij deze groepen speciale leefregels zinvol?

Samenvatting onderzoek

Bij immuno-incompetente personen kan cryptosporidiose levensbedreigend zijn en dient een infectie om die reden te worden vermeden.

Overige overwegingen

Kwetsbaar zijn personen met een niet goed functionerend immuunsysteem. Dit betreft in het bijzonder aidspatiënten met een CD4-getal < 200 cellen/mm (en met name < 50 cellen/mm), maar ook personen met primaire T-celdeficiënties, hematologische maligniteiten of zij die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Ook het gebruik van chemotherapeutica of andere immuunsuppressiva, IgA-deficiëntie of hypogammaglobulinemie, of een situatie van ondervoeding, kunnen de gevolgen van een *Cryptosporidium*-infectie verergeren. Waar mogelijk dienen deze personen een infectie met *Cryptosporidium* te vermijden (geen zwemwater inslikken, handenwassen na contact met boerderijdieren, goede toilethygiëne).

Meer strikte maatregelen (naast bovenstaande leefregels, tevens het koken van drinkwater en contact met jonge dieren vermijden) zijn alleen zinvol bij een zeer ernstige T-celdeficiëntie. Herstellen van de immuunstatus is bij dergelijke patiënten het meest efficiënt, maar niet altijd mogelijk.

Aanbeveling

Wanneer er sprake is van een ernstige verstoring van de T-celfunctie, gelijk aan een CD4-getal minder dan 200 cellen/mm (en met name < 50cellen/mm), dienen de risico's op cryptosporidiose zoveel mogelijk vermeden te worden. Dit kan door het niet inslikken van zwemwater, door contact te vermijden met jonge dieren, runderen en schapen, door het strikt houden aan toilethygiëne en door drinkwater (inclusief water in flessen) te koken.

Literatuur

- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2007a; CD004932.
- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007b; 63: 387-93..
- Davies AP, Chalmers, RM. Clinical review. Cryptosporidiosis. *BMJ* 2009; 339:b4168 doi: 10.1136/bmj.b4168.
- Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002;15:145-54.
- Putignani L, Menichella D. Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen cryptosporidium. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2010;2010.

2. Wat is een uitbraak en is bekend welke acties er bij een uitbraak ondernomen moeten worden?

Samenvatting onderzoek

In de landen om ons heen en in de Verenigde Staten zijn diverse grote uitbraken omschreven van cryptosporidiose. Met name in Groot-Brittannië heeft men het aantal gevallen van cryptosporidiose weten te reduceren door een verbeterde registratie en het optimaliseren van de waterkwaliteit.

Overige overwegingen

Als een uitbraak wordt vermoed, dient contact te worden opgenomen met de lokale GGD en moet epidemiologisch onderzoek worden gestart met als doel een mogelijke bron te identificeren. Het CDC in de Verenigde Staten hanteert als definitie voor een watergerelateerde uitbraak dat er ten minste 2 gevallen moeten zijn die epidemiologisch met elkaar zijn verbonden voor wat betreft het ziekteverwekkende organisme, de bron en het tijdstip van blootstelling. [Yod08] Dit betekent dat de laboratoriumdiagnostiek een centrale rol speelt. Bij het breed inzetten van zeer gevoelige diagnostische technieken zal een uitbraak veel eerder worden opgemerkt. Indien dergelijke testen niet breed in de routinediagnostiek worden ingezet, dient de huisarts en/of het microbiologisch laboratorium in geval van (aanhoudende) diarree bij een patiënt ook aan cryptosporidiose te denken. Dit is vooral van belang in de periode augustus tot oktober, als het risico op transmissie via het zwemmen het grootst is.

Aanbeveling

Voor het in kaart brengen van een cryptosporidiose-uitbraak is een uniforme registratie en een goede casedefinitie, inclusief uniforme laboratoriumdiagnostiek, van belang. In Nederland is op dit vlak zeker verbetering mogelijk. Het identificeren van de bron is essentieel om verdere besmettingen te voorkomen. In Nederland is de kans het grootst op een uitbraak gerelateerd aan zwembadwater of het zwemmen in oppervlakte water, maar in de omliggende landen zijn ook voedselgerelateerde uitbraken omschreven. [Sem07] Bij te nemen maatregelen valt te denken aan verbetering van de kwaliteit van zwembadwater, het controleren van oppervlaktezwemwater en het geven van voorlichting aan de gebruikers van zwemwater in het algemeen.

Literatuur

- Bouzid M, Steverding D, Tyler KM. Detection and surveillance of waterborne protozoan parasites. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008;19:302-6.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J. Water Health* 2007;5:1-38.
- Risebro HL, Hunter PR. Surveillance of waterborne disease in European member states: a qualitative study. *J. Water Health* 2007; 5 Suppl 1:19-38.
- Semenza JC, Nichols G. Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. *Euro. Surveill* 2007;12:E13-E14.
- Yoder JS, Hlavsa MC, Craun GF, Hill V, Roberts V, Yu PA, *et al.* Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water use and other aquatic facility-associated health events--United States, 2005-2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008; 57:1-29.
- Yoder JS, Beach MJ. *Cryptosporidium* surveillance and risk factors in the United States. *Exp. Parasitol.* 2010; 124:31-9.

3. Na hoeveel tijd is brononderzoek nog zinvol?

Samenvatting onderzoek

Door de relatief lange incubatietijd en de ongevoelige laboratoriumdiagnostiek kan het enige weken duren voordat een eventuele uitbraak zal worden opgemerkt. Zeker indien deze vrij beperkt is van omvang, bijvoorbeeld omdat de bron voedselgerelateerd is of slechts een beperkte zwemwaterlocatie betreft. [Ins08, Bro08, Haj08, Kar07]

Overige overwegingen

Gezien het feit dat de oöcysten aangetoond kunnen worden in de ontlasting van een geïnficeerd persoon vanaf 7-21 dagen na blootstelling van de infectie en dat het uitscheiden van de oöcysten gebruikelijk 2 tot 3 weken aanhoudt, lijkt het weinig zinvol om alsnog ontlastingsonderzoek te doen bij personen die langer dan 4 weken geleden zijn blootgesteld. Omdat de oöcysten vele maanden in het water kunnen overleven kan het, afhankelijk van de lokale situatie, nog steeds zinvol zijn om na een langere periode een potentiële bron te identificeren.

Aanbeveling

In de literatuur zijn hierover geen duidelijke richtlijnen te vinden, maar op basis van de gebruikelijke infectiedynamiek ligt het voor de hand om een limiet van ongeveer 4 weken aan te houden voor het uitvoeren van een brononderzoek. Indien gevoelige diagnostische methoden worden ingezet, zal een brononderzoek aanzienlijk sneller tot een positief resultaat leiden. [TenH07]

Literatuur

- Bouzid M, Steverding D, Tyler KM. Detection and surveillance of waterborne protozoan parasites. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008;19:302-6.
- Brockmann SO, Dreweck C, Wagner-Wiening C, Hagen RM, Kimmig P, Petry F, *et al.* Serological and epidemiological analysis of an outbreak of gastroenteritis among military recruits in Germany caused by *Cryptosporidium parvum*. *Infection* 2008;36:450-7.
- Hajdu A, Vold L, Ostmo TA, Helleve A, Helgebostad SR, Krogh T, *et al.* Investigation of Swedish cases reveals an outbreak of cryptosporidiosis at a Norwegian hotel with possible links to in-house water systems. *BMC. Infect. Dis.* 2008;8:152.
- Insulander M, De Jong B, Svenungsson B. A food-borne outbreak of cryptosporidiosis among guests and staff at a hotel restaurant in Stockholm county, Sweden, September 2008. *Euro. Surveill* 2008;13.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J. Water Health* 2007;5:1-38.
- Ten Hove RJ, Schuurman T, Kooistra M, Moller L, Van Lieshout L, Verweij JJ. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13:1001-7.

4. Zwemwater kan ook *Cryptosporidium* bevatten, wat zijn de consequenties?

Samenvatting onderzoek

Een *Cryptosporidium*-infectie wordt opgelopen via fecaal-orale besmetting waarbij inname van 10 oöcysten al voldoende kan zijn. De uitscheiding van oöcysten bij een geïnfecteerde persoon kan hoog zijn en de oöcysten zijn direct infectieus. De oöcysten kunnen goed overleven in water, ook bij lage temperaturen, en ze zijn bestand tegen de gebruikelijke toegepaste chloorconcentraties bij zwembadwaterdesinfectie en drinkwaterproductie. Dit alles maakt dat infecties gemakkelijk via zwemwater kunnen worden overgebracht. [Thom05]

Overige overwegingen

In de periode 1983 tot 2003 zijn wereldwijd 83 *Cryptosporidium*-uitbraken beschreven gerelateerd aan zwemwater. Hierbij werden tussen de 3 en ruim 1.000 personen geïnfecteerd en het betrof zowel zwembaden, in het bijzonder instructiebaden voor kleine kinderen, als oppervlaktewater met een recreatieve functie. Meer dan 80% van al deze *Cryptosporidium*-uitbraken hebben plaatsgevonden in de Verenigde Staten of Europa. Binnen Europa zijn de meeste zwemwatergerelateerde uitbraken beschreven binnen de UK. Deels is dit te verklaren door de betere diagnostiek en registratie in die gebieden. [Kar07]

Cryptosporidium-oöcysten zijn resistent tegen chloor en de chloorconcentraties die gebruikt worden voor de desinfectie van zwembadwater en bij de productie van drinkwater zijn niet voldoende afdodend. Daarom zijn andere processen nodig om *Cryptosporidium* uit het water te verwijderen en transmissie via water tegen te gaan. *Cryptosporidium*-oöcysten zijn door middel van filtratie uit water te verwijderen en ze zijn gevoelig voor desinfectie door UV-straling of ozon. Bij de productie van drinkwater worden filtratie en UV en/of ozondesinfectie toegepast, maar bij de desinfectie van zwembadwater is meestal alleen een filtratiesysteem in combinatie met coagulatie in gebruik. Daarbij wordt geadviseerd om de kwaliteit van zowel drink- als zwemwater, als ook van filtratiesystemen regelmatig te pijlen en indien nodig maatregelen om *Cryptosporidium* te verwijderen verder aan te scherpen. [Kar07] In Engeland en Wales heeft men de incidentie van cryptosporidiose de laatste jaren sterk weten terug te dringen door waterkwaliteit intensief te monitoren en bevinding direct om te zetten in een verdere optimalisatie van de waterzuiveringprocedures. [Jon06]

Een bijkomend probleem bij de detectie van *Cryptosporidium* in water is dat er geen eenvoudig routinematig uit te voeren methoden bestaan. Alle methoden zijn arbeidsintensief, hebben een relatief laag rendement en vereisen specifieke expertise. Bij de meeste van de toegepaste methoden voor het isoleren en onderscheiden van oöcysten ontbreekt informatie over de mate van infectieus zijn, de mate van virulentie en de herkomst van het organisme. Wat dit laatste betreft zijn de laatste jaren wel veel vorderingen gemaakt op het gebied van genotypering.

Aanbeveling

Het inslikken van zwemwater dient ontraden te worden. Dit geldt in het bijzonder voor zwemwater (zowel zwembadwater als oppervlaktewater) waar veel jonge kinderen (beneden de 5 jaar) gebruik van maken. Op het gebied van algehele preventie wordt publieksvoorlichting aanbevolen. Geadviseerd wordt om personen met diarreeklachten niet te laten zwemmen en maatregelen te nemen om te voorkomen dat kinderen hun behoefte in zwemwater doen. In het artikel van Schets en Engels staan adviezen voor zwembadbezoekers en zwembadbeheerders helder geformuleerd. [Sche03, Sche05]

Literatuur

- Bouzid M, Steverding D, Tyler KM. Detection and surveillance of waterborne protozoan parasites. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008;19:302-6.
- CDC. *Cryptosporidium* in water: CDC guidelines on how to protect yourself. Centers for Disease Control and Prevention. *AIDS Treat. News* 1995;7-8.

- Jones M, Boccia D, Kealy M, Salkin B, Ferrero A, Nichols G, *et al.* Cryptosporidium outbreak linked to interactive water feature, UK: importance of guidelines. Euro. Surveill 2006;11:126-8.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. J. Water Health 2007; 5:1-38.
- Schets FM, Engels GB. *Cryptosporidium* en *Giardia* in Nederlandse zwembaden. Infectieziekten Bulletin 2003;14:211-6.
- Schets FM, Engels GB, During M, De Roda Husman AM. Detection of infectious *Cryptosporidium* oocysts by cell culture immunofluorescence assay: applicability to environmental samples. Appl. Environ. Microbiol. 2005;71:6793-8.
- Schets FM, Kerop GS van. Eerste uitbraak van cryptosporidiose via zwembaden in Nederland? Infectieziekten Bulletin 2004; 15:94-5.
- Thompson RC, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. Adv. Parasitol. 2005;59:77-158.