

Bijlage 1. Botulinumtoxine als biologisch wapen

Introductie

Na de aanslagen op het World Trade Center in New York (11 september 2001) en de anthraxverspreiding 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 botulinumtoxine 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.

Geschiedenis

De ontwikkeling van botulinumtoxine als een mogelijk biologisch wapen begon in de jaren dertig van de vorige eeuw. Japanse 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 botulinumtoxine 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 botulinumtoxine 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 botulinumtoxine als biologisch wapen te ontwikkelen of ontwikkeld te hebben. Terroristen van de Japanse sekte Aum Shinrikyo hebben reeds getracht botulinumtoxine 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.

Onderscheid 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 veldepidemiologisch 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 botulinumtoxine 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).

Mogelijke bioterroristische scenario's

Botulinumtoxine 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 vervalst 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 botulinumtoxine 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 toxinen, 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 grootheid, 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 botulinumtoxine 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 botulinumtoxine een aerosol gemaakt kan worden met een toxineconcentratie ter hoogte van de LD₅₀ die een oppervlakte van 100 km² bedekt met een effectieve wolk.

Respons-/controlemaatregelen

GGD'en en LCI zullen een sleutelrol spelen bij het coördineren van de repons 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 botulinumtoxine.)

- 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.

Decontaminatie

Decontaminatie speelt geen rol van betekenis bij een bioterroristisch scenario met botulinumtoxine. 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 botulinumtoxine 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 mogelijk wel door actieve surveillance. Opsporing en medische supervisie van contacten is geboden. Isolatie en quarantaine zijn niet geïndiceerd.

Trivalent antitoxine is in Nederland verkrijgbaar, zij het in zeer beperkte mate. Uitgifte verloopt via het RIVM.

Vaccins zijn niet verkrijgbaar. Bij botulisme is postexpositieprofylaxe met antibiotica niet geïndiceerd.

Belangrijke telefoonnummers bij verdenking op bioterroristische activiteit:

RIVM/LCI:	030-2747000
Meldpunt VROM:	070-3832425
Wageningen Bioveterinary Research	0320-238238
buiten kantooruren:	06-65072134
Regionale GGD'en	