



# Brucellose Richtlijn



Febris undulans

Ziekte van Bang

Maltakoorts

## Samenvatting

**Verwekker:** *Brucella* (gramnegatieve bacteriën)

**Besmettingsweg:** Via besmette dieren/dierproducten. Direct via beschadigde huid, slijmvliezen, via voedsel (rauwe melkproducten) of aerogeen (laboratorium).

**Incubatieperiode:** 1 week tot 6-7 maanden (meestal 1-2 maanden).

**Maatregelen:** Brononderzoek. Contactopsporing en profylaxe op indicatie.

**Symptomen:** Varieert van subklinisch via acuut tot chronisch. Complicaties: endocarditis, nefritis, meningo-encefalitis, osteomyelitis en orchitis.

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI: oktober 2007.

Deze richtlijn is momenteel in herziening.

Wijzigingen:

- Mei 2019: bijlagen 5 en 6 toegevoegd. De richtlijn is momenteel in herziening en deze bijlagen met informatie over *B. canis* zijn voor nu ter overbrugging. Bijlage 5 bevat het (Lab)Inf@ctbericht over *B. canis* van 16 mei 2019. Bijlage 6 is een informatiebrief voor mensen die contact hebben gehad met een hond die besmet is met *B. canis*.
- April 2017: nieuw hoofdstuk Diagnostiek vastgesteld door NVMM.
- Juli 2014: hoofdstuk Diagnostiek vernieuwd, met medewerking van NVMM; linkjes naar andere informatiebronnen gecontroleerd en waar nodig vernieuwd.
- Juli 2013: veterinaire paragrafen toegevoegd.
- September 2012: bijlage toegevoegd over de maatregelen die moeten worden genomen als medewerkers op een laboratorium zijn blootgesteld aan *Brucella*. Deze maatregelen zijn gebaseerd op internationaal beleid van het CDC.
- Februari 2009: paragraaf behandeling aangepast gebaseerd op de adviezen voor therapie van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB).
- November 2008: paragraaf 10 aangepast conform de Wet publieke gezondheid.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

*Brucella* ssp. zijn kleine, facultatief intracellulaire gramnegatieve coccobacillen zonder kapsel, sporen of flagellen. Van de zes bekende *Brucella*-species zijn er vier humaan pathogeen. Dit zijn, in de volgorde van afnemend ziekteverwekkend vermogen voor de mens, *Brucella melitensis* (Maltakoorts of brucellose mediterrane), *Brucella suis* (varkensbrucellose), *Brucella abortus* (veroorzaker van de ziekte van Bang) en *Brucella canis* (hondenbrucellose). De eerste drie organismen in dit rijtje kunnen verder in biovars worden onderverdeeld. Van *B. suis* zijn biovars

1 en 3 zeer pathogeen voor mensen, maar biovar 2 is weinig pathogeen. Biovar 2 komt alleen in Europa voor. *Brucella ovis* (schaap) is uitsluitend van veterinair belang en *Brucella neotomae* alleen bij een wilde knaagdiersoort aangetroffen. (Hoo97) *Brucella*-stammen van mariene zoogdieren, die door sommige auteurs als aparte species worden beschouwd (*B. maris*, *B. pinnipedae* of *cetaceae*), hebben incidenteel humane infecties veroorzaakt. (Soh03)

**Let op: aanvullende informatie over *B. canis* is per 16/05/2019 toegevoegd als [bijlage 5](#).**

## Pathogenese

Na binnendringen van het lichaam wordt de bacterie gefagocyteerd door granulocyten en macrofagen. Het micro-organisme is echter in staat om de fusie tussen fagosoom en lysosoom te voorkomen waardoor het intracellulair kan overleven en zich kan vermenigvuldigen in cellen van het reticulo-endotheliale systeem (waaronder de milt). De bacteriën kunnen ook repliceren in nieren, lever of gewrichten, met gelokaliseerde of systemische infectie als gevolg. Extracellulaire vermenigvuldiging kan leiden tot granuloomvorming, speciaal in de lever en de milt.

## Incubatieperiode

1 week tot 6 à 7 maanden (meestal 1 tot 2 maanden).

## Incubatieperiode bij dieren

Na besmetting van een dier komen de bacteriën eerst via de bloedbaan in een lymfeknoop terecht. Daarna kunnen ze worden geëlimineerd, of latent in macrofagen aanwezig blijven of er treedt een bacteriëmie op, waarbij verschillende organen kunnen worden geïnfecteerd. Een bacteriëmie kan pas 10 tot 20 dagen na infectie worden vastgesteld. *Brucellae* species hebben een duidelijk tropisme voor een drachtige uterus. Niet drachtige dieren kunnen bij een volgende dracht symptomen gaan vertonen.

## Ziekteverschijnselen

Het klinische spectrum van humane brucellose varieert van subklinisch via acuut tot chronisch.

Hoewel de ziekte acuut kan beginnen, is het begin meestal sluipend en wordt gekarakteriseerd door geringe koorts zonder lokale symptomen. Er is soms sprake van een typisch golvend temperatuurverloop (febris undulans), maar de koorts is vaak irregulair en onvoorspelbaar. (Gan65) De koorts gaat vergezeld met klachten over hoofdpijn, malaise, moeheid, zweten en artralgieën. De gewrichtsklachten kunnen in principe ieder gewricht betreffen maar sacro-iliitis en spondylitis komen het meeste voor. *Brucellae* kunnen in beginsel ieder orgaansysteem aantasten.

Indien niet herkend is het beloop doorgaans chronisch en gaat gepaard met gebrek aan eetlust en gewichtsverlies. Bij lichamelijk onderzoek vindt men bij een deel van de patiënten lymfadenopathie en/of hepatosplenomegalie.

Ondanks behandeling treedt in 5-10% van de gevallen een relapse van de ziekte op. Dit wordt doorgaans niet veroorzaakt door resistentie tegen de gebruikte antibiotica. *Brucellae* kunnen ondanks antibiotische therapie overleven in mononucleaire fagocyten.

Complicaties zijn onder meer bacteriële endocarditis, nefritis, meningo-encefalitis, osteomyelitis en orchitis. De letaliteit bedraagt <1% en is vooral geassocieerd met het ontstaan van bacteriële endocarditis.

In niet-enzoötische gebieden verloopt de infectie mogelijk ernstiger door doctor's delay: bij de 31 gevallen van brucellose die in 2002 en 2003 in Duitsland werden gemeld werden vaker complicaties gevonden dan bij patiënten met brucellose in enzoötische gebieden, waarschijnlijk als gevolg van een trager verlopende diagnostiek doordat de ziekte laag in de differentiaaldiagnose staat. (Dah05)

Een op brucellose gelijkend ziektebeeld is ook mogelijk na blootstelling aan levend verzwakt *Brucella*-vaccin (dat wordt toegepast bij dieren). Bij 26 gevallen van blootstelling aan RB51-vaccin (prikaccident, vaccin op conjunctiva of in wondje) traden bij ongeveer driekwart van de gevallen één of meer systemische klachten op. (Ash04)

Behandeling (antibiotica) geeft een snel herstel (enkele dagen tot weken) van de symptomen. Een vertraagde herstelperiode ondanks dalen van de titer wordt ook beschreven.

### **Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid**

Een onbehandelde brucellosis kan door algehele malaiseklachten beperkingen geven in het persoonlijk en sociaal functioneren. Verder kunnen door pijn aan de gewrichten beperkingen ontstaan voor dynamische handelingen. Hierdoor kan de werknemer verminderd tot niet belastbaar zijn (urenbeperking). Complicaties leiden tot meer beperkingen of er is sprake van volledige arbeidsongeschiktheid.

Werknemers kunnen geen risicovormer zijn vanuit arbeidsgezondheidskundig oogpunt. Zie [Wering van werk, school of kinderdagverblijf](#).

### **Ziekteverschijnselen bij dieren**

Ziekteverschijnselen door *Brucella*-species verschillen per diersoort.

*B. abortus* is vooral pathogeen voor het rund en kan met name bij eerstekalfskoeien abortus veroorzaken. Stieren kunnen epididymitis of orchitis krijgen. Bij paarden kunnen fistels en builen aan nek en schoft voorkomen. Varkens blijven symptomeloos.

*B. melitensis* kan bij schapen en geiten eenmalig en laat in de dracht abortus veroorzaken. Niet drachtige dieren kunnen symptomeloos geïnfecteerd zijn. Bij runderen kan *B. melitensis* de uier symptomeloos koloniseren, soms komt abortus voor. Varkens kunnen worden geïnfecteerd met dezelfde ziekteverschijnselen als bij infectie door *B. suis*.

*B. suis* geeft bij varkens afhankelijk van de lokalisatie van de bacteriën verschillende ziekteverschijnselen, zoals arthritis, reproductieproblemen of abortus. *B. suis* kan bij runderen symptomeloos de uier koloniseren.

### **Natuurlijke immuniteit**

Immuniteit berust voornamelijk op de opgebouwde cellulaire respons, maar antistoffen in het serum geven ook enige bescherming tegen re-infectie. In geval van infectie ontstaat eerst een IgM-respons, spoedig gevolgd door een toename van het serum-IgG. IgM kan gedurende enkele maanden na het begin van de infectie aantoonbaar blijven. Langdurig hoge IgG-titers of een

nieuwe stijging kunnen wijzen op een chronische infectie of op een relapse.

### **Natuurlijke immuniteit bij dieren**

Hoewel sommige dieren *Brucella* effectief kunnen elimineren, kan *Brucella* zich langdurig vestigen in uierweefsel en lymfeklieren. Abortus komt meestal eenmalig voor, dieren kunnen bij daarna volgende, normaal verlopende, partussen opnieuw bacteriën uitscheiden. In enkele gevallen kunnen runderen al in utero worden geïnfecteerd. Zulke runderen zijn serologisch niet op te sporen. Deze zogenaamde 'latente dragers' blijven serologisch negatief, totdat ze tijdens hun eerste drachtigheidsperiode *Brucella* uit gaan scheiden.

### **Reservoir**

*Brucella*-species hebben een voorkeur voor bepaalde diersoorten, maar andere diersoorten kunnen worden geïnfecteerd. Behalve bij (landbouw)huisdieren komen *Brucella*-infecties ook bij in het wild levende dieren voor.

*B. abortus* komt voor bij runderen en andere (wilde) herkauwers, zoals kamelen, bizons en elanden. Na contact met geïnfecteerde runderen kunnen andere diersoorten worden geïnfecteerd, zoals paarden, varkens en honden.

*B. melitensis* wordt vooral bij schapen en geiten gevonden, maar kan soms voorkomen bij runderen en varkens. Kamelen en alpaca's kunnen een bron van infectie voor de mens vormen. Bij honden wordt *B. melitensis* soms aangetroffen.

*B. suis* biovar 1 en 3 komen bij (wilde) varkens voor. Soms worden runderen, paarden en honden geïnfecteerd. De voor mensen minder pathogene variant *B. suis* biovar 2 komt in Europa voor bij (wilde) varkens en hazen. *B. suis* biovar 4 kan worden gevonden bij rendieren, kariboes en wilde hondachtigen, maar niet bij varkens.

*B. canis* komt in sommige landen bij honden voor (Sel10).

### **Besmettingsweg**

De bacterie komt in het lichaam door de beschadigde huid, via slijmvliezen (bijvoorbeeld de conjunctiva), via de orale weg of via de luchtwegen. De mens raakt meestal besmet door contact met besmette dieren, het drinken van rauwe melk of de consumptie van producten die van ongepasteuriseerde melk zijn gemaakt (zachte kazen). Ook door contact met geaborteerde foetusen of met placenta's van geïnfecteerd vee kunnen bacteriën overgebracht worden.

Alle *Brucella*-species kunnen gemakkelijk een laboratoriuminfectie veroorzaken, voornamelijk door besmetting via aerosolen van culturen die niet in een veiligheidskast zijn bewerkt. Ook in Nederland is in 1986 een epidemie van brucellose onder medewerkers van verschillende laboratoria ontstaan door de verwerking van *Brucella*-bevattende bloedkweken buiten het veiligheidskabinet. Verzending van een 'onbekende stam voor nadere determinatie' naar een referentielaboratorium leidde ook daar tot een laboratoriuminfectie. (Kui02)

Hoewel mensen met een *Brucella*-infectie theoretisch besmettelijk kunnen zijn voor anderen is overdracht van mens op mens in de praktijk buitengewoon zeldzaam (in de literatuur zijn slechts enkele case-reports te vinden):

- Er zijn (schaarse) aanwijzingen dat overdracht via seksueel contact mogelijk is. (Rub91, Wya96)
- In twee gevallen is een infectie beschreven bij personen bij wie de eigen partner een *B. melitensis*

-infectie had; in beide gevallen kon geen enkele andere mogelijke bron worden geïdentificeerd. (Rub91)

- Ten minste éénmaal is overdracht via borstvoeding aannemelijk gemaakt. (Lub88)
- Overdracht is ook mogelijk via bloedtransfusie of weefseltransplantatie. (Eco76, Ert00)

### **Besmettingsweg bij dieren**

Directe transmissie kan plaatsvinden via inhalatie van aerosolen, via huid en slijmvliezen, melk en door kunstmatige inseminatie (sperma). In utero infectie is mogelijk. Dieren kunnen indirect worden geïnfecteerd door het eten van besmette geboorteproducten of door opname van besmette mestdeeltjes in voer of water.

### **Besmettelijke periode**

Over de besmettelijke periode bij de mens is niets bekend. Overdracht van mens op mens is zeer zeldzaam.

### **Besmettelijke periode bij dieren**

Dieren kunnen latent geïnfecteerd zijn en pas bij een volgende dracht bacteriën uit gaan scheiden. De meeste runderen en geiten blijven persisterend (intermitterend) uitscheiden via melk. Uitscheiding van *Brucellae* species kan ook optreden zonder dat abortus heeft plaatsgevonden.

### **Besmettelijkheid**

*Brucella* kan tot 6 weken in stof en tot 10 weken in grond en water overleven. (Fra97), de bacterie is bestand tegen lage (vries)temperaturen (God05). *Brucellae* zijn gevoelig voor de meeste desinfectantia en voor verhitting.

### **Diagnostiek**

Vastgesteld NVMM april 2017.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Brucella](#).

### **Microbiologische diagnostiek**

#### **Directe diagnostiek**

*Brucella*-kweken hebben voor humane diagnostiek een lange incubatietijd nodig en zijn beperkt sensitief, zeker wanneer de patiënt al antibiotica heeft gebruikt. *Brucella spp.* worden gekweekt uit bloed, beenmerg of weefsel. In een studie bij 50 patiënten met bewezen brucellose waren de bloed- en de beenmergkweken bij respectievelijk 70% en 92% van de patiënten positief (Gotuzzo 1986). Omdat *Brucella spp.* het reticulo-endotheliale systeem infecteren moet voorisotatie van de bacterie bloed of beenmerg worden ingezonden. Later in het ziektebeloop kan de bacterie ook geïsoleerd worden uit lymfeklieren, lever of andere organen. Snelle geautomatiseerde determinatie-systemen zijn niet altijd toegerust om *Brucella spp.* te determineren. Daarom moet bij determinatie van kleine gramnegatieve staven, waarbij de routine databases van de in Nederland gebruikte Maldi-ToF massa-spectrometer-systemen geen betrouwbare identificatie geeft, gedacht worden aan *Brucella* (Kaan 2013). Indien een aanvullende database aan de Maldi-ToF MS wordt toegevoegd, kunnen *Brucella spp.* wel worden gedetermineerd (Cunningham 2013). Huidige beschikbare databases zijn veelal ontoereikend om identificatie op species niveau te doen. Daartoe kunnen isolaten worden opgestuurd naar RIVM-IDS. Omdat *Brucella spp.* laboratoriuminfecties bij personeel kunnen veroorzaken, moet de kweek onder BSL-3-omstandigheden plaatsvinden. Bij verdenking op brucellose moet de arts die het laboratoriumonderzoek aanvraagt hiervan dan ook expliciet melding maken: het laboratorium kan dan de juiste identificatie technieken aanwenden (onder andere lange incubatie) en de kweek onder strikte veiligheidseisen verwerken.

Er is een PCR voor *Brucella spp.* op beenmerg, bloed en andere klinische materialen beschikbaar. Gezien de lage incidentie van brucellose in Nederland is de PCR beperkt gevalideerd op klinische monsters, en derhalve is de exacte sensitiviteit moeilijk aan te geven. Een negatieve PCR op klinisch materiaal hoeft daardoor niet te betekenen dat de ziekte er niet is.

### **Indirecte diagnostiek**

*Brucella*-infecties worden meestal met serologisch onderzoek vastgesteld. Antistoffen tegen *Brucella* kunnen o.a. aangetoond worden d.m.v. een directe of tube-agglutinatie test (DAT), of de complement bindingsreactie (CBR) of de klassieke Rose-Bengal kaarttest (RBT). Enzym immunoassay (EIA)- en immunochromatografie (snel) testen zijn ook beschikbaar. In de meeste Nederlandse laboratoria wordt de DAT uitgevoerd (reactie van Bang) (Bang 1897). Hierbij wordt het totaal IgG bepaald met behulp van *Brucella melitensis*- en *Brucella abortus (bovis)*-antigeensuspensies. Seroconversie voor IgM treedt meestal binnen 1 week na de infectie op (piek na 4 weken) en voor IgG vanaf de 2e week na infectie (Sisirak 2010). De diagnose brucellose wordt gesteld o.b.v. een ? viervoudige DAT-titerstijging of een éénmalig hoge (?1:160) DAT-titer. De sensitiviteit van serologisch onderzoek is > 80% afhankelijk van de gebruikte test (Gomez 2008). De specificiteit van de EIA is groter dan van de agglutinatie test (CVZ, Mantur 2010).

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

Biotypering mogelijk bij RIVM-IDS.

### **Niet-microbiologische diagnostiek**

Niet van toepassing.

### **Diagnostiek bij dieren**

Bewaking en monitoring van dieren vindt plaats met behulp van de volgende testen: serumagglutinatie, CBR, ELISA en Rose Bengal test).

Kruisreacties kunnen voorkomen, bijvoorbeeld met *Yersinia enterocolitica* en *Francisella tularensis*. Geïnfekteerde stieren zijn soms serologisch negatief, net als in utero geïnfekteerde runderen (latente dragers). Het kweken van *Brucella* is diagnostisch doorslaggevend, sommige *Brucella*-species hebben CO<sub>2</sub> nodig in het kweekmedium. De kweekuitslag volgt binnen 2 tot 3 weken. Bij verdenking van besmetting wordt bacteriologisch onderzoek gedaan op de maaginhoud van de verworpen vrucht, uterus, melk en lymfeklieren van de verdachte dieren.

Een PCR is ook beschikbaar (CVI).

*Brucella*-species worden getypeerd aan de hand van kweek en/of serologische en biochemische bepalingen; inmiddels zijn ook moleculaire typeringsmethoden beschikbaar (onder andere MLVA).

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Brucellose kan op iedere leeftijd voorkomen; de ziekte komt echter vaker voor bij mannen in de leeftijdsgroep 20-60 jaar, wat te maken heeft met blootstelling via het werk. In een niet-endemisch gebied is consumptie van niet-gepasteuriseerde melk of kaas uit endemische gebieden de meest voorkomende bron van blootstelling. De infectie komt dan even vaak voor bij mannen als vrouwen. (Dah05) In enzoötische gebieden waar *B. melitensis* de meest voorkomende soort is wordt tot 40% van de humane gevallen gevonden bij kinderen van minder dan 15 jaar oud.

In Nederland zijn risicogroepen:

- Reizigers naar enzoötische gebieden die de maatregelen op het gebied van de voedselhygiëne onvoldoende in acht nemen of in contact komen met vruchtwater, placenta's of rauwe melk(producten) van geïnfekteerde dieren. In 1997 is een uitbraak van brucellose onder de leden van een Nederlands reisgezelschap naar China beschreven. (Ove97) Er is vooral risico door contact met dieren of verblijven in de onmiddellijke omgeving van dieren. Het is niet uitgesloten dat overdracht kan plaatsvinden door minder intensief contact met dieren.
- Personen afkomstig uit enzoötische gebieden.
- Hoewel personen met een hivinfectie theoretisch een verhoogd risico lopen is brucellose, ook in enzoötisch gebied, bij hen slechts weinig beschreven. (Mor98)

### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Arbeidsgerelateerde risicogroepen in Nederland zijn laboratoriumpersoneel en werknemers die in contact komen met mogelijk besmette dieren of vleeskarkassen uit het buitenland. (Pap06)

### Laboratoriumpersoneel

Brucellose is wereldwijd een van de meest voorkomende arbeidsgerelateerde infectieziekten in laboratoria. (Yag05, Dah05, Rob04) Blootstelling aan brucellose kan plaatsvinden in alle laboratoria voor medische microbiologie, zoals onderzoekslaboratoria voor dierlijke of humane producten waar gericht onderzoek plaatsvindt naar brucellose, maar ook in een algemeen ziekenhuislaboratorium waar de ziekteverwerker van te voren niet bekend is. De meeste gevallen van arbeidsgerelateerde brucellose zijn opgelopen in ziekenhuis-laboratoria. (Yag05) Blootstelling is vaak het gevolg van onveilige laboratorium-werkzaamheden, zoals het werken buiten een veiligheids-kabinet, ruiken aan platen of het niet gebruiken van persoonlijke beschermingsmiddelen. Slechts in 20% van de gevallen is brucellose opgelopen door

ongelukken, zoals het breken van centrifugebuizen. (Yag05)

Brucellose is zo besmettelijk dat bij onvoldoende veiligheidsmaatregelen ook personen buiten de laboratoriumruimten risico lopen. (Yag05)

### **Werknemers die in contact komen met mogelijk besmette dieren uit het buitenland**

Het is theoretisch mogelijk dat een besmet dier geïmporteerd wordt in Nederland. Indien door zo'n besmet dier brucellose wordt geïmporteerd krijgen de veehouder en dierenarts hier als eerste mee te maken. Als de dieren op een bedrijf worden geruimd, moeten ook de personen die de dieren doden en vervoeren de juiste beschermingsmaatregelen treffen om besmetting te voorkomen.

### **Nederlandse werknemers in endemische gebieden**

Personen die reizen naar landen waar brucellose endemisch is en die tijdens hun werk in contact kunnen komen met (karkassen van) besmet vee of (karkassen van) besmette wilde dieren.

### **Verhoogde kans op ernstig beloop**

Hierover is vrijwel niets bekend. Brucellose heeft ook bij voorheen gezonde personen een buitengewoon variabel ziekteverloop. Er zijn geen aanwijzingen dat brucellose bij een zwangere vrouw ernstiger verloopt. Er bestaat echter wel een verhoogde kans op een spontane abortus, vooral in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. (Kha01)

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

Brucellose komt in grote delen van de wereld enzoötisch voor: delen van Afrika, Zuid- en Midden-Amerika, Zuid-Europa, het Midden-Oosten en Azië. In West-Europa en Canada is brucellose een weinig voorkomende importziekte. Men schat echter dat wegens de gevarieerde klinische verschijnselen van brucellose slechts 4-10% van de infecties worden herkend en gerapporteerd. (Wis80)

In Spanje (een enzoötisch gebied) meldde 12% van 628 respondenten van een postenquête onder laboratoriummedewerkers (microbiologen en analisten) dat zij ooit een laboratoriuminfectie met *Brucella* hadden doorgemaakt. Bij 80% was sprake van doorbreking van de veiligheidsmaatregelen. (Bou05) In Engeland en Wales (niet-enzoötisch gebied) werd in een onderzoek door middel van een postenquête onder 21.000 analisten (respons 85%) één geval van brucellose gerapporteerd. (Har76)

### **Verspreiding in de wereld bij dieren**

Een groot aantal landen in de EU zijn vrij van *Brucella*, maar *B. melitensis* komt veelvuldig voor in het Middellandse Zeegebied. *B. suis* biovar 4 kan in Canada voorkomen bij gehouden runderen en kariboes, runderen kunnen ook worden besmet. In het Midden Oosten vormen kamelen een minder bekende bron van infectie van de mens.

### **Voorkomen in Nederland**

Het aantal meldingen van brucellose in Nederland varieerde in de periode 1988-2005 van 1 tot 10, met een gemiddelde van 4 gevallen per jaar. Dit komt overeen met een gemiddelde incidentie van ongeveer 3 per 10.000.000 inwoners. In de periode 1988-2005 werden in totaal



72 gevallen bij de IGZ gemeld. (ISIS RIVM 2006) In hoeverre hierbij sprake kan zijn van onderrapportage is nooit onderzocht. Dat onderrapportage waarschijnlijk is, blijkt in ieder geval uit het feit dat de infecties onder de leden van een reisgezelschap in 1997 niet of hoogstens ten dele zijn gemeld.

Van de 24 patiënten die in de periode 2003 tot mei 2007 zijn gemeld, werden er 12 besmet in Turkije, 6 in andere landen in het Midden-Oosten, één in Pakistan, één in Spanje en 4 in Nederland. Van deze vier was bij twee personen de bron onbekend, éénmaal was de patiënt vermoedelijk besmet via geïmporteerde geitenkaas en één geval betrof mogelijk een laboratoriuminfectie. Bij de in het buitenland besmette personen was de bron meestal consumptie van kaas of rauwe melk.

### **Meldingen van beroepsgerelateerde infecties**

In de periode 2001-2006 werden twee arbeidsgerelateerde ziektegevallen gemeld. (ISIS RIVM)

### **Voorkomen in Nederland bij dieren**

Sinds 1 augustus 1999 is Nederland officieel vrij van runderbrucellose (*B. abortus*); het laatste geval is in 1996 vastgesteld (import). *B. melitensis* is in Nederland nog nooit bij kleine herkauwers vastgesteld, sinds 1993 is Nederland officieel vrij verklaard. Het laatste geval van *B. suis* bij varkens is vastgesteld in 1973, deze uitbraak ontstond door het voeren van vleesafval van geïmporteerde hazen. Het is in Nederland sinds de jaren negentig verboden om varkens te voeren met keuken- of vleesafval (swill-voeding).

## **Preventie Immunisatie**

Geen.

### **Immunisatie bij dieren**

In verband met de vrij-status van Nederland mogen dieren in ons land niet worden gevaccineerd. In het buitenland bestaan verschillende vaccins, waarbij voor schapen en geiten het REV-1 vaccin vooral effectief is tegen abortus, waarbij minder bacteriën worden uitgescheiden. Dit vaccin is levend verzwakt en kan mensen en dieren infecteren. Het vaccin geeft een persisterende positieve serologie. Voor runderen bestaat het S19-vaccin. Ondanks vaccinatie kan ongeveer 30% van de runderen alsnog worden geïnfecteerd en bacteriën uitscheiden, maar abortus wordt deels voorkomen (Sel10).

### **Algemene preventieve maatregelen**

Omdat brucellose niet endemisch in Nederland voorkomt, richten algemene preventie maatregelen zich momenteel alleen op reizigers naar enzoötische gebieden en personen die beroepsmatig in contact kunnen komen met brucellose.

Daarnaast is het theoretisch mogelijk dat naar Nederland ingevoerde rauwmelkse kaas *Brucella* sp. bevat. Preventie gericht op consumenten van kaas is echter niet zinvol (alleen in geval van een uitbraak). In Spanje deed zich in 2002 een uitbraak van 11 gevallen van brucellose voor die kon worden teruggevoerd op een batch van rauwmelkse geitenkaas (Mén03).

Adviezen voor reizigers (al dan niet beroepsmatig; óók stagiaires) naar endemische gebieden:

- Drink geen rauwe melk (ook niet van kamelen) en nuttig geen lokaal vervaardigde producten gemaakt van rauwe melk (boter, ijs, kaas).

- Verhit vlees voldoende voor consumptie.
- Vermijd het bijwonen van geboortes van dieren waarbij een *Brucella*-infectie kan vóórkomen.
- Dek eigen huidwonden af met een waterdichte pleister bij mogelijk contact met besmette dieren of hun mest.

### **Preventieve maatregelen op het werk**

Adviezen voor beroepsmatige reizen waarbij contact met dieren niet te vermijden is : pas systematisch de relevante hygiëne-maatregelen toe bij contact met po-tentieel besmette dieren en hun mest vastgesteld op basis van de risico-inventarisatie en –evaluatie (denk aan slachthuis-werkers, veehouders, dierenartsen, schaapscheerders, microbiologen en analisten).

Voor medewerkers van laboratoria die met materialen werken die mogelijk *Brucellae* kunnen bevatten geldt: *Brucellae* behoren tot de biologische agentia met risicoclassificatie 3. Laboratoriummedewerkers die kunnen worden blootgesteld, moeten beheersmaatregelen nemen die behoren bij beheersingsniveau 3. Deze maatregelen zijn beschreven in bijlage V van Europese richtlijn 2000/54/EG L 262/21.

### **Desinfectie**

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

#### **Desinfectie bij dieren**

Lokalen en gereedschappen kunnen na reiniging worden ontsmet met bijvoorbeeld P3 incidin 07. Dit moet 24 uur inwerken.

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Brucellose is een meldingsplichtige ziekte groep C.

Laboratorium en arts melden binnen 1 werkdag aan de [GGD](#). De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 3 dagen en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

#### **Meldingscriterium:**

Elke persoon met koorts **en** ten minste 1 van de 7 volgende symptomen:

- rillingen,
- bovenmatig zweten (transpireren),
- arthralgie,
- zwakte,
- depressie,
- hoofdpijn,
- anorexia;

in combinatie met 1 van de volgende laboratoriumcriteria:

- aantonen van *Brucella spp.* uit patiëntenmateriaal (bloed, beenmerg, andere weefsels of andere uitscheidingsproducten),
- aantonen van een viervoudige of grotere titerstijging in een serumpaars (sera afgenomen in de acute fase en de herstelfase met een tussenpoos van twee of meer weken),
- bij late diagnostiek een eenmalige hoge titer (binnen het referentiekader van het desbetreffende laboratorium).

### **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](#) (NCvB).

Brucellae worden geclassificeerd in categorie 3 van de biologische agentia. Ongevallen met biologische agentia van categorie 3 en 4 moeten zo snel mogelijk worden gemeld bij de [Arbeidsinspectie](#) in de regio.

### **Meldingsplicht veterinaire sector**

Voor brucellose bij dieren geldt een meldingsplicht voor zowel veehouders als dierenartsen. Iedere veehouder is verplicht om van runderen die na 100 tot 260 dagen dracht verwerpen een bloedmonster in te sturen naar de GD voor onderzoek op Brucellose. Meldingsplicht geldt ook wanneer veehouders bij hun dieren verschijnselen signaleren die kunnen duiden op een aangifteplichtige ziekte. Daarnaast bestaat er een bestrijdingsplicht voor de NVWA.

### **Inschakelen van andere instanties**

Melden aan de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit.

In geval van een infectie die aan het beroep is gerelateerd contact opnemen met de arbodienst.

### **Bronopsporing**

Bronopsporing is nodig, met name om eventuele bronnen in Nederland aan het licht te brengen dan wel om aanwijzingen te vinden die besmetting in Nederland relatief onwaarschijnlijk maken (zie [bijlage 1](#)). De literatuur geeft geen antwoord op de vraag hoe lang na de eerste ziektedag het starten van bronopsporing nog zin heeft. Vanwege de lange (en variabele) incubatietijd moet deze zeker nog worden gestart tot 2 maanden na de eerste ziektedag. Bij het brononderzoek wordt teruggegaan tot 2 maanden vóór de eerste ziektedag.

Als een waarschijnlijke bron binnen Nederland wordt gevonden moet nagegaan worden wie verder aan deze bron zijn blootgesteld. Dit kan in sommige gevallen ook aangewezen zijn bij een bron in het buitenland (reisgezelschap waarbij anderen aan dezelfde bron blootgesteld kunnen zijn).

Voor een evidence-based uitwerking, zie [bijlage 3](#).

### **Contactonderzoek**

Aangezien brucellose niet van mens op mens overdraagbaar is, is contactonderzoek onder personen die contact hebben gehad met een besmette patiënt niet nodig.

Voor een evidence-based uitwerking, zie [bijlage 3](#).

Contactonderzoek onder personen die contact hebben gehad met de bron, bijvoorbeeld laboratoriummedewerkers, is contactonderzoek wel nodig. Voor een uitwerking hiervan, zie [bijlage 4](#)

Let op: aanvullende informatie over *B. canis* is per 16/05/2019 toegevoegd als [bijlage 5](#).

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Geen.

### Maatregelen bij dierhouderijen

Nederland is vrij van *B. abortus*, *B. melitensis* en *B. suis*. Er geldt sinds jaren een verbod op het voeren van keuken- en slachtafval (swill) aan landbouwhuisdieren om dierziektes te voorkomen. Op grond van EU-regelgeving moet de vrije status jaarlijks worden bevestigd door serologisch onderzoek van een steekproef uit de populatie schapen en geiten (inclusief dieren van hobbyhouders). Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de Nederlandse Schapen - en Geitenfokkersvereniging (NSFO).

Onderzoek op *B. suis* onder dekberen (mannelijke fokvarkens) voor kunstmatige inseminatie gebeurt door jaarlijks bloedonderzoek.

De bewaking bij runderen is voornamelijk gebaseerd op de meldingsplicht van abortusgevallen: een dierhouder kan dit doen door het opsturen van een bloedmonster naar de Gezondheidsdienst voor dieren in Deventer. Daarnaast vindt serologisch onderzoek plaats bij export en bij spermawinstations.

Bij dieren wordt bronopsporing en contactonderzoek verricht door de NVWA.

Bij een positieve uitslag treedt het bestrijdingsdraaiboek Brucellose van de NVWA in werking. Op een met *B. abortus* besmet verklaard bedrijf moeten alle gevoelige diersoorten, overige herkauwers, paarden, varkens, honden en mogelijk katten, tweemaal met een tussentijd van 60 dagen onderzocht worden.

Ook ten aanzien van mest, melk en graskuil worden maatregelen getroffen. Ruiming is alleen verplicht indien een abortus op het bedrijf heeft plaatsgevonden. Na ruiming wordt het bedrijf ontsmet, gereinigd en nogmaals ontsmet. Daarnaast worden eventuele producten afkomstig van het bedrijf opgespoord en teruggehaald. Melk van verdachte bedrijven moet worden gepasteuriseerd, van daadwerkelijk besmette bedrijven vernietigd. Vlees van verdachte of besmette runderen wordt ongeschikt verklaard voor menselijke of dierlijke consumptie.

## Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Brucellose wordt slechts uiterst zelden van mens op mens overgedragen. Wering is niet van toepassing.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Bij blootstelling aan *Brucella spp.* in een laboratoriumsetting wordt postexpositieprofylaxe met antibiotica aan de blootgestelde(n) aangeboden. Voor een uitwerking hiervan, zie [bijlage 4](#).

Omdat er geen gegevens zijn over het passende middel of de duur van de profylaxe wordt – pragmatisch – aangeraden om te handelen als bij therapie van een infectie. (Rob04)

## Behandeling

De therapie bestaat uit behandeling met antibiotica. Zie voor uitgebreide informatie over [de behandeling de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid](#).

## Behandeling bij dieren

Vanwege de vrij-status van Nederland mogen dieren niet worden behandeld.

## Historie

De ziekte is voor het eerst beschreven in 1861 door Marston, die op Malta verantwoordelijk was voor de gewonden en zieken van de Krimoorlog. De verwekker van brucellose is in 1887, eveneens op Malta, voor het eerst geïsoleerd door Bruce. Pas in 1907 kon Zammit aannemelijk maken dat de Maltese geiten het lokale dierlijke reservoir vormden. Hij slaagde er korte tijd later in om bacteriën uit het bloed en de melk van ogenschijnlijk gezonde geiten te isoleren. De Deense arts Bang isoleerde in 1895 de verwekker uit de placenta van koeien die aan infectieuze abortus leden. *Brucella canis* pas bekend sinds 1966 toen de bacterie een uitbraak van abortus veroorzaakte in een kennel met beagles.

## Literatuur

- Abbas B, Agab H. A review of camel brucellosis. Preventive veterinary medicine 55 (2002) 47-56.
- Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Vol I. Bacterioses and mycoses. Pan American Health Organization/WHO, Scientific and technical publication no. 580, 2003, 40-63.
- Ashford DA, Pietra J di, Lingappa J, Woods C, Noll H, Neville B, Weyant R, Bragg SL, Spiegel RA, Tappero J, Perkins BA. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. Vaccine 2004;22:3435-3439.
- Bang, B. (1897). "Die Aetiologie des seuchenhaften ("infectiösen") Verwerfens." Zeitschrift für Tiermedizin 1: 241-278.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Loock F van, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. Eurosurveillance 2004 ;9:1-3 (<http://www.eurosurveillance.org> ).
- Bouza E, Sánchez-Carrillo C, Hernangómez S, González MJ and the Spanish Co-operative group for the study of Laboratory-acquired brucellosis. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. J Hosp Infect 2005;61:80-83.
- College voor zorgverzekeringen (CVZ). Diagnostisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>.
- Cunningham S.A. and R. Patel (2013). "Importance of using Bruker's security-relevant library for Biotyper identification of Burkholderia pseudomallei, Brucella species, and Francisella tularensis." J Clin Microbiol 51(5): 1639-1640.
- Dahouk S al, Nöckler K, Hensel A, Tomaso H, Scholz HC, Hagen RM, Neubauer H. Human brucellosis in a nonendemic country: a report from Germany, 2002 and 2003. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:450-456.
- Economidou J, Kalafatas P, Vatopoulou T, Petropoulou D, Kattamis C. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same donor. Acta Haematol. 1976;55:244-249.
- Ertem M, Kurekci AE, Aysev D, Unal E, Ikinciogullari A. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26:225-226.
- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR et al. Clinical

recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.

- Ganado W. Human brucellosis – some clinical observations. *Scot Med J* 1965;10:451.
- Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP, Kohler S, Fretin D, Walravens K, Garin-Bastuji B, Letesson JJ. From the discovery of the Malt fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vet. Res.* 36 (2005) 313-326.
- Godfroid J. Brucellosis in wildlife (review). *Rev Sci Tech* 2002;21:277-286.
- Gomez M.C., Nieto, J.A., Rosa, C., Geijo P., Escribano M.A., Munoz A., Lopez C. (2008). "Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic." *Clin Vaccine Immunol* 15(6): 1031-1033.
- Gotuzzo E, Carillo C., Guerra J. (1986). "An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture." *J Infect Dis* 153: 122-125.
- Harrington JM, Shannon HS. Incidence of tuberculosis, hepatitis, brucellosis and shigellosis in British medical laboratory workers. *Br Med J* 1976;1:759-762.
- Hoover DL, Friedlander AM, Brucellosis, In: *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, 1997:513-521.
- Kaan, J. A. (2013). "Is de Maldi wel altijd tof?" *NTMM* 21(3).
- Khan YM, Mah, MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *CID* 2001;32:1172-7.
- Kuiper E, Goossens H. Microbiologische aspecten van bioterrorisme. Syllabus Boerhaave-cursus "Bioterrorisme", Leiden, 2002.
- Lubani M, Sharda D, Helin I. Probable transmission of brucellosis from breast milk to a newborn. *Trop Geogr Med* 1988;40:151-152.
- Maloney GE en Fraser WR. Brucellosis. [www.emedicine.com/emerg/topic883.htm](http://www.emedicine.com/emerg/topic883.htm).
- Mantur, B. Parande, A.; Amarnath, S.; Patil, G.; Walvekar, R.; Desai, A.; Parande, M.; Shinde, R.; Chandrashekar, M.; Patil, S. (2010). "ELISA versus conventional methods of diagnosing endemic brucellosis." *Am J Trop Med Hyg* 83(2): 314-318.
- Méndez-Martínez C, Páez-Jiménez A, Cortés Blanco M, Salmoral Chamizo E, Mohedano E, Plata C, Varo Baena A, Martínez Navarro F. Brucellosis outbreak due to unpasteurized raw goat cheese in Andalucía (Spain), January-March 2002. *Eurosurveillance* 2003;8:164-168.
- -Merck Veterinary Manual, Brucellosis in Large Animals, <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/110500.htm>.
- Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, Podzamczek D, Miro JM, Rivero A, Rodriguez-Zapata M, Arrizabalaga J, Mateos R, Herrero F. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:319-326.
- Overbosch D, Speelman P. Met (yak-)melk meer mans? *Infect Bull* 1997;8:273-274.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2006;6:91-99.
- Pappas G. The changing *Brucella* ecology: novel reservoirs, new threats. *International journal of antimicrobial agents* 36S (2010) S8-S11.
- -Ramamoorthy S, Woldemeskel M, Liggett A, Snider R, Cobb R, Rajeev S. *Brucella suis* infection in dogs, Georgia, USA (letter). *Emerging infectious diseases*, 2011.
- Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004 ;38:e119-122.
- Rubin B, Band JD, Wong P. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991;1:14-15.
- Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Review: brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Veterinary microbiology* 140 (2010) 392-398
- Sisirak, M., et al. (2010). "Evaluation of some diagnostic methods for the brucellosis in humans - a five year study." *Prilozi* 31(1): 91-101.
- Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen AW, Wong JD, Grace EM, McDonald WC. Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal

*Brucella* ssp., Emerg Infect Dis, 2003;9:485-488.

- Wise RI. Brucellosis in the United States – past present and future. JAMA 1980;244:2318-2322.
- Wyatt HV. *Brucella melitensis* can be transmitted sexually. Lancet 1996;348:615.
- Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory Exposure to Brucellae and Implications for Bioterrorism. Emerg Infect Dis, 2005;11:1180-1185.