

Antwoorden

Antwoord vraag 1: C

Toelichting

Capnocytophaga canimorsus is een gramnegatieve staaf die behoort tot de commensale flora van de orofarynx van onder andere honden en katten. De bacterie kan bij mensen levensbedreigende infecties veroorzaken met een fulminant beloop, meestal in de vorm van sepsis, maar ook als meningitis, endocarditis en soms als endoftalmitis. Risicofactoren voor infectie zijn asplenie, alcoholmisbruik, een recente hondenbeet of nauw contact met honden en/of katten. *C. canimorsus* vereist voor optimale groei een anaeroob of micro-aerofiel milieu. Voor de groei is een verlengde incubatietijd nodig. De kolonies groeien veelal pas na 4 tot 14 dagen en ogen op bloed- en chocolade-agar als kleine geel/oranje waterige kolonies. De bacterie groeit slecht op Mac Conkey agar.¹

De meest recent gepubliceerde studie naar het vóórkomen van *C. canimorsus* in Nederland laat in totaal 32 patiënten zien in de periode 2003-2005, wat resulteert in een jaarlijkse incidentie van 0,63 per miljoen. In 30 gevallen werd de diagnose gesteld via een positieve kweek (bij 29 patiënten uit bloed, één zowel uit bloed als liquor en één van een conjunctivale kweek).²

Een studie van een referentielaboratorium uit Californië rapporteerde 56 *C. canimorsus*-isolaten in de periode van 1972 tot 2004. De confirmaties zijn uitgevoerd via een combinatie van conventionele en moleculaire technieken, waaronder biochemische testen, vetzuur-analyse en 16S rRNA gen sequencing. In 51 gevallen werd de bacterie geïsoleerd uit bloed, in vier gevallen uit liquor en in één geval uit de keel. 13 procent van de ingestuurde isolaten werd aanvankelijk verkeerd geïdentificeerd, het meest waarschijnlijk door de beperkte diagnostische mogelijkheden van destijds. In totaal werden zes patiënten in eerste instantie opgenomen met het beeld van een cellulitis. In alle gevallen werd de bacterie gekweekt uit

bloed, maar niet uit de wonden.³ Ook in een studie van het Centre for Disease Control uit 1989 waren van de 150 opgestuurde stammen er slechts drie (twee procent) afkomstig uit wonden, terwijl 88 procent afkomstig was uit bloedkweken.⁴ Daarnaast is gezien de trage groei de wondkweek niet de snelste methode om de verdenking te ondersteunen.³

Daarmee zijn er nog drie antwoordopties over: 16s PCR op volbloed, een bloedkweek of een direct preparaat van volbloed. De studie uit Californië gebruikte zowel bloedkweken als een 16s PCR techniek op bloed uit een bloedkweekflesje om de diagnose te stellen, waarmee optie A en B dus mogelijk zijn. Verschillende case reports laten zien dat het mogelijk is om *C. canimorsus* te vinden in directe preparaten van volbloed.⁵⁻⁷ Een preparaat op volbloed toont dunne gram-negatieve staven met spitse uiteinden. De bacterie vertoont een karakteristieke motiliteit, wat als 'gliding motility' wordt beschreven.

Zowel een 16s PCR, een bloedkweek als een direct preparaat van volbloed kan dus de verdenking op een *C. canimorsus*-infectie ondersteunen dan wel bevestigen. Helaas is er weinig literatuur over de sensitiviteit van deze methoden. Van deze opties is optie C, een direct preparaat op volbloed, de snelste optie en daarmee het juiste antwoord op de vraag.

Antwoord vraag 2: A

Toelichting

Volgens de WIP-richtlijn 'Indicaties voor isolatie' is er geen isolatie geïndiceerd voor een patiënt met tularemie.⁸

Tularemie is een zoönose die wordt veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*, een pleiomorfe gramnegatieve coccobacil.⁹ *F. tularensis* komt met name voor op het noordelijk halfrond en bestaat uit verschillende subspecies, waarbij de meeste humane infecties worden

veroorzaakt door de subspecies *tularensis* (vooral Noord-Amerika) en *holarctica* (vooral Europa).¹⁰ *F. tularensis* subsp. *tularensis* is pathogener dan *F. tularensis* subsp. *Holarctica*.^{9,10} In Nederland komen infecties sporadisch voor, waarbij 21 humane gevallen gemeld zijn sinds 2011 (figuur 1).^{11,12} *F. tularensis* is een van de meest virulente bacteriën, waarbij de infectieuze dosis 10-50 bacteriën betreft, en wordt dan ook gezien als mogelijk bioterroristisch wapen.^{9,10,13}

In de literatuur zijn verschillende besmettingswegen beschreven:^{9,10}

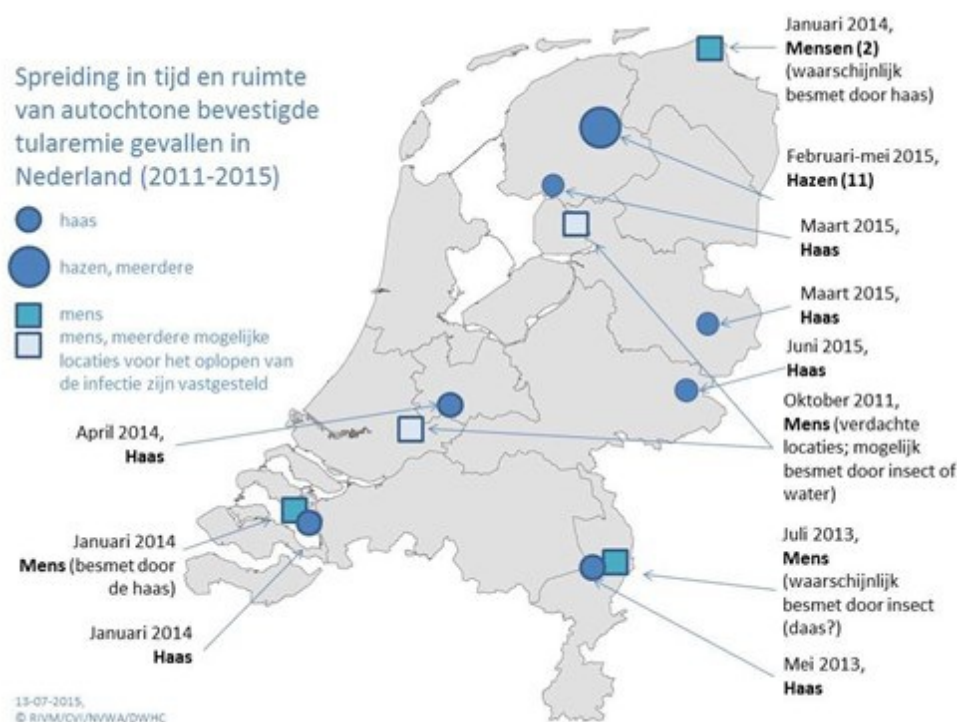
- Contact met geïnfecteerde dieren(vlees), met name hazen, konijnen en knaagdieren (woelmuizen)
- Beten/steken van insecten (dazen, teken en muggen)
- Via het milieu (bijvoorbeeld besmet drinkwater)
- Inhalatie van aerosolen (bijvoorbeeld bij hooi- en maaiwerkzaamheden)
- Er is zeer sporadisch besmetting van mens op mens beschreven.

In de meeste gevallen verloopt de besmetting door contact met geïnfecteerde dieren. Om deze reden staat het ziektebeeld ook wel bekend als

'Rabbit fever'. Afhankelijk van de manier en dosis van infectie, immuunstatus van de patiënt en subspecies, kunnen zeven ziektebeelden onderscheiden worden (ulceroglandulair, glandulair, oculoglandulair, orofaryngeaal, intestinaal, tyfoïdaal en pulmonaal).^{9,10} De ulceroglandulaire vorm komt het meeste voor en wordt gekenmerkt door een ulcererende papel in combinatie met regionale lymfadenopathie.

F. tularensis kan gekweekt worden uit verschillende klinische monsters (bloed, pus, respiratoir materiaal, weefsel).¹⁰ Het is een obligaat aerobe, langzaamgroeiende bacterie, die het beste groeit op cysteïne-bevattende agars, meestal beter groeit op chocolade- dan bloedagar, en niet op MacConkey agar.^{9,13} *F. tularensis* subsp. *tularensis* is een BSL-3 micro-organisme vanwege mogelijk gebruik voor bioterrorisme, maar *F. tularensis* subsp. *holarctica* kan onder BSL-2 condities verwerkt worden.¹⁰ Er zijn casus beschreven waarbij *F. tularensis* door laboratoriummedewerkers werd opgelopen door manipulatie van een kweek waarbij aerosolen ontstonden.¹⁴ Determinatie is mogelijk via MALDI-TOF (indien de MALDI-TOF-database *F. tularensis*-spectra bevat, en zelfs dan kan determinatie moeilijk

Figuur 1. Overzicht van autochtone bevestigde humane tularemie-gevallen in Nederland in 2011-2015. Bron: Koene et al. 2015.⁵



zijn)¹⁵ of PCR. Serologie is bruikbaar vanaf 10 tot 20 dagen na infectie, waarbij hoge titers tot jaren na infectie kunnen persisteren.⁹

Tot dusverre is er sporadisch casuïstiek beschreven van mens-op-menstransmissie van *F. tularensis*. De eerste mogelijke casus stamt uit 1924 waarbij een moeder tularemie opliep nadat ze in haar duim prikte toen ze een tularemie-ulcus bij haar zoon probeerde te manipuleren met een naald.¹⁶ Een tweede casus vermeldt overdracht van *F. tularensis* tijdens een autopsie van een patiënt die overleed aan tularemie.¹⁷ Recent is overdracht van *F. tularensis* beschreven ten gevolge van orgaantransplantatie.¹⁸ In alle gevallen betreft het overdracht via direct bloedcontact. Omdat er geen verspreiding van mens op mens via aerosolen, druppels of direct contact is beschreven, is er geen indicatie voor isolatie van een opgenomen patiënt in het ziekenhuis. Wel is tularemie een meldingsplichtige ziektegroep C, waarbij de GGD een vragenlijst zal afnemen om de besmettingsbron te achterhalen, zodat er gekeken kan worden voor wie of voor welke risicogroepen aanvullend preventieve maatregelen nodig zijn.⁹

Referenties

1. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol. 1996;12: 521-33.
2. van Dam AP, Jansz A. Capnocytophaga canimorsus infections in The Netherlands: a nationwide survey. Clin Microbiol Infect. 2011;17:312-5.
3. Janda JM, et al. Diagnosing Capnocytophaga canimorsus infections. Emerg Infect Dis. 2006;12:340-2.
4. Brenner DJ, et al. Capnocytophaga canimorsus sp. nov. (formerly CDC group DF-2), a cause of septicemia following dog bite, and C. cynodegmi sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite. J Clin Microbiol. 1989;27:231-5.
5. Zazula RP, Moravec M, Valeaka F. Capnocytophaga canimorsus: Rare cause of Fatal Septic Shock. Case report. Clin Microbiol. 2015;4.
6. Kullberg BJ, et al. Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by Capnocytophaga canimorsus (formerly DF-2) septicemia—a complication of dog bite. Medicine (Baltimore). 1991;70:287-92.
7. Pedersen G, Schonheyder HC, Nielsen LC. Capnocytophaga canimorsus bacteraemia demonstrated by a positive blood smear. A case report. APMIS. 1993;101:572-4.
8. Werkgroep Infectie Preventie, Indicaties voor isolatie [ZKH]. 2013, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: <https://www.rivm.nl/wip-richtlijn-indicaties-voor-isolatie-zkh>.
9. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Tularemie. 2017, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tularemie>.
10. Penn RL. Tularemia: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis. Up To Date. 2018.
11. Signaleringsoverleg, 3420 Patiënt met tularemie na tekenbeet op Ameland. 15 augustus 2019, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
12. Koene MGJ, et al. Tularemie in Nederland, terug van weggevoert? Tijdschr Diergeneesk. 2015;140:23-7.
13. Wagar E. Bioterrorism and the Role of the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev. 2016;29:175-89.
14. Singh K. Laboratory-acquired infections. Clin Infect Dis. 2009;49:142-7.
15. Rudrik JT, et al. Safety and Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Highly Pathogenic Organisms. J Clin Microbiol. 2017;55:3513-29.
16. Harris CE. Tularemia. Colorado medicine. 1924;32:328-34.
17. Weilbaeher Jr J, Moss E. Tularemia Following Injury while performing Post-Mortem Examination on Human Case. With Report of the Post-Mortem Findings in a Case of Pulmonic Type of Tularemia. J Lab Clin Med. 1938;24:34-8.
18. Nelson CA, et al. Francisella tularensis Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017(1). Emerg Infect Dis. 2019;25:767-75.