C 622

RIJKS INSTITUUT VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 — Postbus 1 — BILTHOVEN
Telefoon (030) 78 91 11

Nr. U 23/78 Path Ru/yms 27 januari 1978

31.1.78

Uw ref.:

Betreffende: ICT-V (1980)

Bijlagen: 1

Mw. Dr. E.A. Meuleman
Lab. voor Medische Microbiologie,
Vrije Universiteit,
Postbus 7161,
AMSTERDAM

Geachte Mevrouw,

Het internationale comité voor trichinellosis heeft in haar vergadering van augustus 1976 te Poznan (Polen) besloten de 5e internationale conferentie over trichinellose te houden in Nederland. Ondergetekende is verzocht zich met de organisatie hiervan te belasten.

Inmiddels is een organiserend comité gevormd waarin de volgende personen zitting hebben :

Dr. E.J. Ruitenberg : voorzitter
Drs. C.J. Vermeulen en Drs. F. van Knapen : vice-voorzitter
Mej. L.W.J. van Dijk : secretaresse
Drs. J.S. Teppema : penningmeester
Mej. J. Buys : sociaal programma
B.J.M. Brosi : wetenschappelijke tentoonstelling

Daarnaast is contact opgenomen met een aantal buitenlandse collegae om tesamen een wetenschappelijk comité te vormen.

Wij zouden het op prijs stellen indien deze conferentie mede onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie gehouden zou worden. Indien U hiermee accoord gaat, zouden wij gaarne een vertegenwoordiger uit Uw midden aangewezen zien.

./. Te Uwer informatie zend ik U hierbij een verslag van ICT-IV, zodat U zich een indruk kunt vormen over de activiteiten van deze internationale groepering.

Met vriendelijke groeten,

Dr. E.J. Ruitenberg

U wordt verzocht bij beantwoording het nummer, de datum en het onderwerp van deze brief te vermelden.

Verslag van de 4th International Conference on Trichinellosis (ICT IV)

Poznan (Polen), 26 t/m 28 augustus 1976

Dit congres, dat door ondergetekenden werd bezocht, is het vierde van een reeks. De vorige conferentie werd in 1972 in Miami gehouden. Deze congressen worden georganiseerd door het Internationaal Comité voor Trichinellosis, dat in meer dan 30 landen vertegenwoordigers heeft. De vertegenwoordigers hebben een jaarlijkse verslagplicht. Dit verslag wordt gepubliceerd in het Poolse tijdschrift "Wiadomości Parazytologiczne". Men kan derhalve spreken van een internationale groep onderzoekers, die allen geïnteresseerd zijn in de ziekte trichinellosis. Dit brengt met zich mee, dat conferenties als bovengenoemde bezocht worden door zowel artsen (klinici, patholoog-anatomen en microbiologen), dierenartsen (werkend in het laboratorium, vleeskeuringsdiensten of belast met het toezicht op de veterinaire volksgezondheid) en zoölogen.

De conferentie viel uiteen in drie hoofdinleidingen en zes sectievergaderingen, die achtereenvolgens werden gehouden.

1. In de drie hoofdinleidingen werden besproken:
   a. experimentele trichinellosis
   b. klinische trichinellosis
   c. trichinellosis als volksgezondheidsprobleem
2. In de zes sectievergaderingen kwamen de volgende onderwerpen aan de orde:
   1. Species en levenscyclus van Trichinella
   2. (A + B) Immunobiologie van Trichinella en immunologie van trichinellosis
   3. Patho-biologie van experimentele trichinellosis
   4. Kliniek van trichinellosis bij de mens
   5. Experimentele chemotherapie van trichinellosis
   6. Epidemiologie en controle van trichinellosis

Sectie 1 (Species en levenscyclus)

Behalve Trichinella spiralis zijn momenteel de volgende andere species bekend:
Trichinella pseudospiralis, twee jaar geleden in Rusland bij knaagdieren ontdekt; Trichinella nelsoni, een Afrikaanse stam en Trichinella nativa,

die in het arctische gebied voorkomt.
Morfologisch zijn deze drie andere "species" niet te onderscheiden van T.spiralis. Biologisch bestaan er echter duidelijke verschillen. Zo is T.spiralis zeer infectieus voor de rat, terwijl T.nativa en T.nelsoni dit niet zijn. Over het algemeen kan gezegd worden dat alle onderzochte laboratorium proefdieren zeer gevoelig zijn voor T.spiralis, niet of nauwelijks gevoelig zijn voor T.nelsoni, terwijl de infectieusiteit voor T.nativa sterk wisselt.

Alleen van T.pseudospiralis is het zeer waarschijnlijk dat het om een andere species gaat. Een opvallend verschil is dat tijdens de spierfase geen echte inkapseling optreedt, zoals dit bij T.spiralis het geval is. Het is zeer waarschijnlijk dat de andere "species" geen echte andere species zijn, doch alleen in verschillende geografische gebieden voorkomen (T.nativa in het Noordpoolgebied, T.nelsoni in Afrika en T.spiralis ubiquitair). Argumenten voor het invoeren van een andere speciesnaam zijn nog niet aanwezig. Een dergelijke variatie in stammen komt ook bij Schistosoma japonicum voor. Hier bestaan bevestigde stamvariaties, die alleen gebaseerd zijn op infectieusiteit en niet op morfologie. Wellicht is het derhalve beter van subspecies te spreken. Op dit moment is het moeilijk een definitieve conclusie over dit probleem te trekken. Het ligt in de bedoeling dat dit onderwerp nader bestudeerd zal worden, niet alleen voor Trichinella, doch ook voor analoge problemen bij andere parasieten (met name bij helminthen) door een speciale WHO/FAO expertgroep.

Ten aanzien van het voorkomen van Trichinella onderscheidt men twee vormen, namelijk de natieve (in het wild voorkomende) en de synantropische (bij de mens en in diens directe leefmilieu voorkomende) vorm. Van T.nativa, T.nelsoni en T.pseudospiralis kan gezegd worden dat deze agentia een "natieve" trichinellosis veroorzaken. Hun obligatoire gastheren zijn omnivoren en voor T.pseudospiralis vermoedelijk ook nog vleesetende vogels.

Deze trichinen circuleren in "natieve" biotopen en soms in synantropische milieu's waar zij varken, kat, hond, rat, muis en mens kunnen infecteren. Een uitzondering vormt T.pseudospiralis, waarvan nog niet vastgesteld is dat deze infectieus voor de mens is. Natieve trichinen komen op alle continenten voor, behalve op de Zuidpool en wellicht ook niet in Australië. Het agens van de synantropische trichinellosis is T.spiralis. Zijn obligatoire gastheren zijn: slachtvarkens, ratten. Het is de meest frequente veroorzaker van trichinellosis bij de mens en circuleert in een synantropische biotoop. T.spiralis komt ubiquitair voor. Het is van belang om natieve en synantropische trichinen te onderscheiden. Niet alleen uit wetenschappelijk oogpunt,

maar ook om pathologische redenen.

Om nader inzicht te krijgen in de verschillende trichinenspecies wordt een groot vergelijkend onderzoek door Boew van het Instituut voor Zoölogie in Alma Ata verricht. Door hem is aan alle onderzoekers op het gebied van trichinellosis de door hen gebruikte stam gevraagd voor nader onderzoek.

Sectie 2 (A + B) (Immunobiologie)

Bij deze sectie, waarvan één van ons voorzitter was en een voordracht hield, werd uitvoerig ingegaan op de gastheer relatie t.o.v. de verschillende fasen van Trichinella. De meeste onderzoekingen werden met T.spiralis verricht. Tevens werden enkele vergelijkende onderzoeken met T.pseudospiralis vermeld.

Ten aanzien van de afweer van de darm, die ten tijde van de darmfase optreedt, werd met name de rol van plasmacellen, mestcellen, globulaire leucocyten en eosinofielen belicht. Getracht werd een relatie te vinden tussen het optreden van deze cellen en de gastheerbescherming. Het is waarschijnlijk dat bij de uitdrijving antistoffen een belangrijke rol spelen, doch dat daarnaast gesensibiliseerde T cellen, ofwel direct door middel van lymfokines, ofwel indirect door middel van activering van macrofagen, wellicht ook een rol spelen. Door verschillende onderzoekers, o.a. door Weatherly, werd een eosinofilie geassocieerd met de toename van fosfolipase B. In hoeverre eosinofilie het gevolg is van antistof-antigeen-complex, dan wel histamine release door mestcellen, dan wel door de eosinofiel stimulation promoting factor door gesensibiliseerde T cellen, is niet duidelijk. Voorts is niet uit te sluiten dat deze cellen zoals in het algemeen leucocyten, een antistof afhankelijke "adherence" t.o.v. T.spiralis vertonen. Deze mededelingen werden o.a. gedaan door Stankiewicz en Perrudet-Badoux. Uit ons eigen onderzoek kwam naar voren, dat eosinofilie zowel in de weefsels als in het perifere bloed duidelijk een thymus-afhankelijk fenomeen is, aangezien deze afwezig bleef bij congenitaal thymusloze muizen en na reconstitutie met thymusweefsel weer optrad. Een door ons nog niet verklaarde bevinding, namelijk een initiële significante verlaging van het aantal eosinofielen direct na infectie (dag 1) zou wellicht te maken hebben met een toxisch effect van de trichinenwormen. Een mogelijk verband bestaat met de door Januszkiewicz waargenomen lage eosinofilie (slechts 2 tot 4%) bij gevallen van zware trichineninfecties bij de mens. Ook was door hem klinisch waargenomen dat, indien een trichineninfectie gecompliceerd werd met een bacteriële pneumonie, een daling van eosinofilie in het bloed optrad, die weer tot de normale hoogte terugkeerde na antibiotica behandeling. De rol van eosinofiele granulocyten, dé

indicatorcellen van helminthinfecties, is echter nog lang niet opgehelderd.

Vernes berichtte over de mogelijkheden van protectie van muis en minipigs tegen T.spiralis door orale vaccinatie. Het leek mogelijk om oraal te immuniseren met metabole antigenen geproduceerd door infectieuze larven, die 24 uur in een kweekmedium werden gehouden. Bij de muis werden de beste resultaten verkregen met orale immunisatie met behulp van 2 ml antigeen in een éénmalige dosering. Het percentage bescherming varieerde van 90,5%, 4 dagen na vaccinatie; 100%, 120 dagen na vaccinatie tot 84,6%, 180 dagen na vaccinatie. Vergelijkbare resultaten werden met minipigs verkregen. De bescherming lijkt het gevolg te zijn van locale overgevoeligheid van het vertraagde type. Het mechanisme van deze immunisatie is nog niet geheel duidelijk.

Een aantal voordrachten waren gewijd aan het immunosuppressief effect tijdens een T.spiralis infectie. Door ons werd in samenwerking met Ljungström vastgesteld dat met name de darmfase suppressief werkt op de thymus-afhankelijke immunologische processen (orgaantransplantatie, thymus-afhankelijke antistofvorming). Deze effecten werden met name waargenomen tijdens een chronische trichinellose (de spierfase). Faubert kon aannemelijk maken dat de zogenaamde new born larvae, d.w.z. de bloedfase die tegelijkertijd met de darmfase optreedt, een belangrijke rol speelt in de immunosuppressie.

Voorts bleek ook T.pseudospiralis een immunosuppressief effect te bezitten. Nader onderzoek is nog gewenst naar het eigenlijke aangrijpingspunt van deze suppressie. Vermoedelijk is het een combinatie van factoren, waarbij zowel verhoging van de macrofaag activiteit als vermindering van T cel functie een rol spelen.

Sectie 3 (Pathobiologie)

Belangrijke waarnemingen werden gemeld door de groep van Gabriël, die een buitengewoon fraai overzicht gaf over de spierfase van T.pseudospiralis. Er was een duidelijk verschil met de spierveranderingen bij een T.spiralis infectie. Rond de geïnvadeerde spierweefsels treedt een basofiele transformatie op, echter veel minder dan bij T.spiralis. Enzymveranderingen zijn eveneens minder. De ontsteking is echter sterker. Lymfocytachtige cellen en granulocyten penetreren vaak basofiel veranderde vezels. Het belangrijkste verschil is echter dat er bij T.pseudospiralis geen sprake is van enige kapselvorming.

In het algemeen kan men zeggen dat de volgende veranderingen in de spiervezels optreden:

a. basofiele veranderingen

b. degeneratie tot necrose

c. regeneratie

Deze veranderingen bleven tot 10 maanden na infectie aanwezig. In het geval van T.pseudospiralis wordt het evenwicht tussen gastheer en parasiet zelfs na 10 maanden nog niet bereikt. Zowel de degeneratie van de vezels als metabolische veranderingen in de vezels, noodzakelijk voor het in leven blijven van de larven, waren nog aanwezig. Alhoewel derhalve niet van een duidelijke kapselvorming sprake is, zijn de spieren toch veranderd. Zeromski beschreef het voorkomen van immuuncomplexen in de nierglomeruli, bestaande zowel uit complement, immunoglobulinen als Trichinella antigeen. De complexen waren vooral aanwezig op het mesangium in een tamelijk vroege periode na infectie. Bij T.spiralis zijn immuuncomplexen in de nier nooit vermeld.

Sectie 4 (Klinische aspecten)

In deze sectie werd uitvoerig over verschillende klinische aspecten van trichinellosis ingegaan.

In het algemeen kan men zeggen dat tijdens een acute trichinellosis, behalve specifieke antistoffen, normaal niveaus van de transaminase en γ-glutamiel transpeptidase aanwezig zijn, terwijl er een toename is van kreatine kinase, lactaat dehydrogenase en isolactodehydrogenase. De toename van deze enzymen is waarschijnlijk een gevolg van de veranderingen tijdens de vroege spierfase, aangezien in en op het eind van het acute stadium van de ziekte de lactaat dehydrogenase op normaal niveau terugkeerde. Enzymmethoden lijken een belangrijke rol te kunnen spelen in de diagnose van trichinellosis, daar in de acute periode antistoffen nog niet altijd in voldoende quanta aanwezig zijn om met de thans gebruikte immunologische methodieken aan te tonen. In dit verband is het van belang op te merken, dat door verschillende onderzoekers werd aangegeven dat het ter beschikking staan van een gemakkelijke kit (zoals destijds een kit, gebaseerd op een latex slide agglutinatie, beschikbaar was) de diagnostiek van trichinellosis aanzienlijk zou vergemakkelijken. In dit verband zou aan de micro-ELISA kunnen worden gedacht. In verband met het acute karakter van de ziekte is het zeker de moeite waard te overwegen om serologisch onderzoek te verrichten naar circulerende antigenen in plaats van naar antistoffen. Hierdoor zou de diagnostiek wellicht vervroegd kunnen worden.

Door Januszkiewicz werd nog een interessante mededeling gedaan over hypoproteïnemie, die tijdens trichinellose bestaat. Aangezien zowel lever- als nierfuncties normaal zijn kan dit het gevolg zijn van: 1) een tekort

aan eiwit aanmaak, of 2) een toegenomen eiwit uitscheiding.

De hypothese is dat veel eiwitten, met name albumine, door de larven in het spierstadium worden gestapeld, waardoor perifeer een hypoproteïnemie ontstaat. Deze interessante hypothese zou wellicht met behulp van radioactief gelabelde eiwitten nader te testen zijn.

Sectie 5 (Chemotherapie)

In het algemeen kan men zeggen, dat de therapie van trichinellosis symptomatisch is, d.w.z. bestrijding van dehydratie, o.a. met behulp van infusen en corticosteroïden. Men was uiterst terughoudend t.a.v. gebruik van anti-helminthica, aangezien deze aanleiding zouden kunnen geven tot het vrijkomen van wormantigenen, die tot overgevoeligheidsreacties zouden kunnen leiden.

Sectie 6 (Epidemiologie en controle)

In deze sectie werden door ondergetekenden twee lezingen gehouden, waarbij het principe, de uitvoering, de mechanisatie en de resultaten van de ELISA bij experimenteel en natuurlijk met T.spiralis geïnfecteerde varkens werd medegedeeld. Een en ander gaf aanleiding tot uitvoerige discussies. Gelijksoortig onderzoek werd medegedeeld door de groep van Saunders uit Los Alamos. Door hen werd echter een groot aantal vals positieve reacties waargenomen. Vervolgens werd door een aantal onderzoekers mededeling gedaan over het voorkomen van T.spiralis in hun landen. Het meest interessant was de mededeling uit Thailand, waar 11 uitbraken van humane trichinellosis in Noord-Thailand werden vastgesteld. Als mogelijke bron werd het varken genoemd.

Ook zeer interssant was de mededeling van Mantovani n.a.v. een uitbraak van trichinellosis bij de mens in Italië, die volgens de onderzoekers terug te voeren was op het consumeren van rauw vlees van een geïmporteerd paard. Deze uitbraak van 1975 in de Povlakte leek sterk op die van de recente uitbraak bij Parijs. Ook daar werd de consumptie van rauw paardevlees als oorzaak van de epidemie genoemd. Beide paarden waren van oosteuropese origine. Alhoewel het tot nu toe uiterst onwaarschijnlijk leek dat een paard, met over het algemeen een zeer gevoelig reuk- en smaakorgaan, in staat zou zijn om kleine knaagdieren te consumeren, waarna eventueel infectie zou volgen, werd door Mantovani vastgesteld, dat het mogelijk was om paarden, zonder deze vantevoren te laten vasten, dode muizen via het voer te doen opnemen, waarna infectie van het paard volgde (!). Indien deze waarneming te bevestigen is, zou dit praktische consequenties voor de vleeskeuring (onderzoek van het middenrif) kunnen hebben.

Resoluties

Aan het einde van het congres werd een aantal resoluties aangenomen, waarvan de voor ons land meest interessante (vertaald) luidt:
"ICT IV erkent dat alle tot nu toe voor het aantonen van trichineninfecties bij varkens gebruikte methoden, zowel degene berustend op het direct aantonen van de parasiet (trichinoscopie en digestie methode), als degene waarbij op indirecte wijze de aanwezigheid van de parasiet aannemelijk wordt gemaakt (dat wil zeggen, de serologische methoden, gebaseerd op immunofluorescentie of immunoenzym techniek) geen van alle voor 100 procent betrouwbaar zijn, alhoewel er duidelijk onderlinge verschillen bestaan. De beste procedure, die in een land gevolgd kan worden om een voortdurende indruk te krijgen over de graad van infectie in de varkensstapel (de potentiële infectiebron voor de mens), is het uitvoeren van een continue controle op deze slachtdieren, hetzij preventief, hetzij met goede epidemiologische vervolgonderzoekingen."

Deze resolutie is voor ons land van groot belang, aangezien zij de door ons reeds enige jaren geleden geformuleerde filosofie weerspiegelt.

Conclusie

ICT IV was een bijzonder geslaagd congres.
Het volgende congres (ICT V) zal in 1980 in Nederland worden georganiseerd. Mede in verband hiermee werd één van ons (E.J.Ruitenberg) gekozen tot lid van het Executive Committee van het International Committee for Trichinellosis.

F.van Knapen
E.J.Ruitenberg
C.J.Vermeulen