

## Algemeen medische informatie

Bol: Cholera

Ned Tijdschr Tandheelkd 107 (2000) maart

### Cholera 1

Cholera is een gevreesde gastro-intestinale infectieziekte. Zij wordt veroorzaakt door de *Vibrio cholerae*, een bacterie die een toxine produceert dat de darmfunctie ontregelt. Het resulterende grote vocht- en mineralenverlies kan tot de dood leiden. Momenteel treedt de ziekte vooral op in derdewereldlanden met slechte sanitaire voorzieningen. Toen zulke slechte omstandigheden nog normaal waren in Europa heeft de cholera ook hier huisgehouden, vanaf haar introductie in het begin van de negentiende eeuw. Deze aflevering meldt vooral de geschiedenis van de cholera en haar invloed op de (infectieziekten)epidemiologie.

BOL P. Cholera 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 111-112.

### Samenvatting

#### Trefwoorden:

- Cholera
- Infectieziekte
- Epidemiologie

Datum van acceptatie: 9 februari 2000.

#### Adres:

Dr. P. Bol,  
Arts-epidemioloog  
Cliostraat 26-1  
1077 KH Amsterdam

### Inleiding

Deze eerste van twee afleveringen over cholera biedt vooral het historisch perspectief op deze ernstige gastro-intestinale aandoening. Cholera heeft de epidemiologie namelijk mee helpen vormen, maar niet minder was zij van belang voor het opbouwen van openbare hygiëne en organisaties in de gezondheidszorg. En nog altijd leert de ziekte ons veel over de epidemiologie van infectieziekten.

### Gesel en gezelschap

De cholerabacterie is een ongewenste metgezel van de mens die hem besmet vanuit drinkwater of voedsel dat in contact is geweest met de ontlasting van patiënten (Köhler en Speelman, 1992). De bacterie produceert een toxine die de darmfunctie verstoort, resulterend in

groot verlies van vocht en mineralen. De waterdunne diarree kan meer dan 20 liter per dag bedragen en de dood treedt meestal in door shock. Cholera is al tientallen eeuwen één van de grootste plagen van Zuid-Azië, hoewel de eerste betrouwbare beschrijvingen pas uit de helft van het eerste millennium dateren (afb.) (Pollitzer, 1959; Major, 1965). De ziekte heeft zich vanaf het begin van de negentiende eeuw over de wereld verspreid en teisterde ook ons land (Pollitzer, 1959). Bij de derde Nederlandse epidemie, die van 1848-1849, stierven ruim 22.000 mensen eraan. Het ziektecijfer is niet bekend, maar uitgaande van een letaliteit van een kwart zouden wel 100.000 mensen de cholera gehad kunnen hebben, en dat op een bevolking van toen slechts 3 miljoen.

Vergeleken met de meest recente uitbraak van een 'water borne disease', de veteranenziekte rond de Westfriese Flora in 1999, waren de mortaliteitscijfers van anderhalve eeuw eerder meer dan duizendmaal zo erg. Cholera was dan ook één van de grote plagen die volgens Thomas Malthus (1766-1834) de bevolking teisterden teneinde overbevolking te voorkomen of af te straffen (Malthus, 1798). Maar toen hij zijn beroemde boek schreef, moest de *Vibrio cholerae* Europa nog bereiken.



Theeklipper Cutty Sark

Dit deed de bacterie aan boord van schepen, in het ballastwater. Werd dit geloosd in de Europese havens, dan kon onder de bevolking, die rivier- en grachtenwater op grote schaal gebruikte, een omvangrijke epidemie ontstaan. Deze verspreidde zich vaak naar andere steden en stadjes; op het platteland hadden de mensen meestal pompen of putten en bleven gevrijwaard. Dat de bacterie niet eerder dan rond 1830 in West-Europa opdook, heeft te maken met de snelheid van de schepen. Pas met het verschijnen van snelle zeilschepen zoals de theeklippers, kon de bacterie in patiënten of ballastwater snel genoeg hier zijn om vitaal de mens te lijf te gaan. Maar tegelijkertijd kwam de bacterie ook via een andere route binnen: de Balkan en Rusland. Vanaf het begin van de negentiende eeuw was de cholera daar 'omhooggekropen' tot bij de Oostzee en vandaar ging zij, vaak met oorlogsschepen, naar Noord-Duitsland en de Britse eilanden (Pollitzer, 1959). Hoe dan ook, begin jaren dertig van de negentiende eeuw brak de eerste cholerapandemie (wereldwijde epidemie) uit. Tot nu toe zijn er zeven pandemieën geweest, de

laatste heeft zich in de jaren zeventig van de twintigste eeuw tot heden voorgedaan (Köhler en Speelman, 1992).

### Besmettingsbron

De cholera heeft door de combinatie van rampspoed voor de Londense bevolking en de intelligentie van de arts John Snow, halverwege de vorige eeuw de wetenschap van de epidemiologie onschatbare diensten bewezen (Pollitzer, 1959). De watervoorziening van de stad was toen in handen van vele kleine particuliere ondernemingen die ieder hun eigen putten exploiteerden waar tegen betaling water geput kon worden. Uiteindelijk kwam het meeste water uit de Thames en bij een cholera-epidemie eind jaren veertig van de negentiende eeuw (deel van de derde pandemie) kwam Snow op het idee dat dit de oorzaak zou kunnen zijn. De besmettelijkheid kende hij al door contactgevallen onder kinderen die een bed deelden (Köhler en Speelman, 1992).

### *John Snow*

(1813 - 1858)



In 1854 was er opnieuw een epidemie, rond de pomp van Broad Street bij de Hay Market. Hij toonde toen aan dat deze pomp de bron van besmetting was en toen zijn sluitende argumentatie de exploitanten niet overtuigde, had hij de euvele moed om de zwengel van de pomp hoogstpersoonlijk te verwijderen. Deze wordt nog steeds bewaard in de 'John Snow'-pub aldaar en jaarlijks komt de 'London Epidemiological Society', waarvan Snow een van de oprichters was, daar nog bijeen. Het was nog vóór de triomftocht van de microbiologie, maar Snow postuleerde al het aanwezig zijn van uiterst kleine infectieuze deeltjes als oorzaak van de kwaal (Snow, 1854). Hij schreef: "... I suspected some contamination of the water of the much-frequented street-pump in Broad Street, near the end of Cambridge Street; but on examining the water, on the evening

of the 3rd September, I found so little impurity in it of an organic nature, that I hesitated to come to a conclusion. ...."

".... On proceeding to the spot, I found that nearly all the deaths had taken place within a short distance of the pump. There were only ten deaths in houses situated decidedly nearer to another street pump. In five of these cases the families of the deceased persons informed me that they always sent to the pump in Broad Street, as they preferred the water to that of the pump which was nearer. ...."

".... We must conclude from this outbreak that the quantity of morbid matter which is sufficient to produce cholera is inconceivably small, ...."

Enkele jaren daarvoor had Ignasz Semmelweis ook al minuscule 'lijkedeeltjes' als smetstof gepostuleerd en was daarmee in een lastige polemie met zijn vakbroeders geraakt (Dankert en Bol, 1992). Later zijn de verwekkers van de door hem bestreden kraamvrouwenkoorts, streptokokken, pas aangetoond.



## Speurtocht

De verwekker van de cholera bleek uiteindelijk de kommvormige bacterie *Vibrio cholerae*. Niemand minder dan de Duitse nestor van de bacteriologen, Robert Koch (1843-1910), die in 1882 de oorzaak van de tuberculose uiteenzette, wist dit vast te stellen op zijn onderzoeksreis naar Egypte en India in 1883-84 (Robinson, 1931; Pollitzer, 1959). In zijn zeven berichten uit Alexandrië, Cairo en Calcutta leest men de wetenschappelijke onderbouwing van zijn choleratheorie maar tevens de ontreddering die een epidemie in een samenleving aanricht. Net zoals Snow, die tegenover zijn scherpzinnige hypothese particuliere belangen en een waaijer aan alternatieve medische opvattingen aantrof, kreeg Koch het nog moeilijk. Vooral Max von Pettenkofer (1817-1902), de leidende Duitse

miasmaticus, opponeerde. De miasmatheorie beschouwt gassen en dampen uit rottingsprocessen en zaken als neerslag en grondwaterstand van doorslaggevend betekenis bij het ontstaan van ziekte. Hij daagde in 1892 Koch zelfs uit een vibrionen-cultuur aan hem te zenden, welke hij direct opdrong. Hij werd maar een beetje ziek, ondanks het feit dat hij tegelijk zuiveringszout innam om zijn maagzuur te neutraliseren. Had hij al ooit cholera gehad en was hij enigszins immuun, had hij heel sterk maagzuur of was Koch zo humaan geweest verzwakte bacteriën in de kolf te stoppen? We weten het niet.

Na verloop van tijd werd de bacteriologie echter zo triomferend dat menigeen alle aandoeningen met micro-organismen in verband wilde brengen. Zo is Koch later nog op bezoek geweest in het gloednieuwe laboratorium van Christiaan Eijkman (1858-1930) in 'ons Indië'. Die deed vanaf 1886 onderzoek naar de beriberi, waarbij hij ervan uitging dat een bacterie de oorzaak was. Hij vond echter geen beriberibacil maar, door toeval, het vitamine B1-gebrek. Dit leverde hem in het jaar voor zijn dood de Nobelprijs op (Anonymus, 1944). In de loop van de twintigste eeuw moest de microbiologie een toontje lager gaan zingen en vond men vele andere risicofactoren en ziekteoorzaken dan microscopisch kleine wezens. Maar de laatste decennia is er weer een opleving van de belangstelling voor hun rol bij ziekteprocessen, direct of indirect. Ze worden niet alleen in verband gebracht met maagzweren, maagkanker en neurodegeneratieve aandoeningen, maar ook met bijvoorbeeld reuma en multipele sclerose. Over diverse van deze aandoeningen is in deze rubriek bericht (Bol, 1999a,b,c,d,e; 2000).

De volgende aflevering in deze rubriek zal de huidige epidemiologie, de bacteriologie, de kliniek, de therapie en de preventie van cholera bespreken.

## Literatuur

- ANONYMUS. De arts als Nobelprijswinnaar. Basel: Hoffmann-La Roche, 1944.
- BOL P. De ziekte van Alzheimer 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999a; 106: 62-63.
- BOL P. De ziekte van Alzheimer 2. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999b; 106: 100-101.
- BOL P. Multipele sclerose 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999c; 106: 231-232.
- BOL P. Multipele sclerose 2. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999d; 106: 276-277.
- BOL P. Maagkanker. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999e; 106: 461-462.
- BOL P. *Helicobacter pylori* en de maag. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 27-28.
- DANKERT J, BOL P. Baren voor de baar; infecties in het ziekenhuis. In: Everdingen JJE van, red. Beesten van mensen. Overveen: Belvedere, 1992.
- KÖHLER WGM, SPEELMAN P. De kleren van het volk; cholera, een ziekte bij gebrek aan kranen. In: Everdingen JJE van, red. Beesten van mensen. Overveen: Belvedere, 1992.
- MAJOR RH. Classic descriptions of disease. Springfield: Charles Thomas, 1965.

- MALTHUS TH. An essay on the principle of population as it affects the future improvement of society. 1798. London: Penguin, 1988.
- POLLITZER R. Cholera. Geneva: World Health Organization, 1959.
- Robinson V. The story of medicine. New York: Albert & Charles Boni, 1931.
- SNOW J. The Cholera near Golden Square. 1854. In: Carmichael AG, Ratzan RM, eds. Medicine in literature and art. Köln: Könemann, 1991.

Afb. Het endemische niveau van cholera in India en Bangla Desh in de periode 1901-1945. Daartoe zijn de sterftecijfers aan cholera gebruikt gedurende de 15 jaren met de laagste incidenties en uitgedrukt in puntjes. De grootste dichtheid vindt men bij de riviersystemen, vooral de Ganges en de Brahmaputra en hun delta's bij de Golf van Bengalen (bron: Pollitzer, 1959).

## Cholera 2

Samenvatting: Een aanval van cholera is het resultaat van een zeer complexe interactie tussen gastheer en *Vibrio cholerae* die een reeks van wapens tot zijn beschikking heeft, waaronder het choleratoxine. De ziekte kan in korte tijd dood door shock tot gevolg hebben. De therapie is verbluffend eenvoudig: aanvulling van verloren vocht plus een aantal positieve en negatieve ionen is in de meeste gevallen voldoende. De preventie ligt grotendeels in een goed doordacht systeem van waterwinning en –aanvoer en afvoer van rioolwater. Daarnaast zou een doeltreffend vaccin van belang zijn. Hier wordt aan gewerkt want de huidige vaccins zijn onbevredigend; ze genereren onvoldoende immuniteit op het niveau van het darmslijmvlies.

Trefwoorden:

Cholera

Cholera-toxine (CTX)

Orale rehydratietherapie (ORT)

Verwekker en epidemiologie

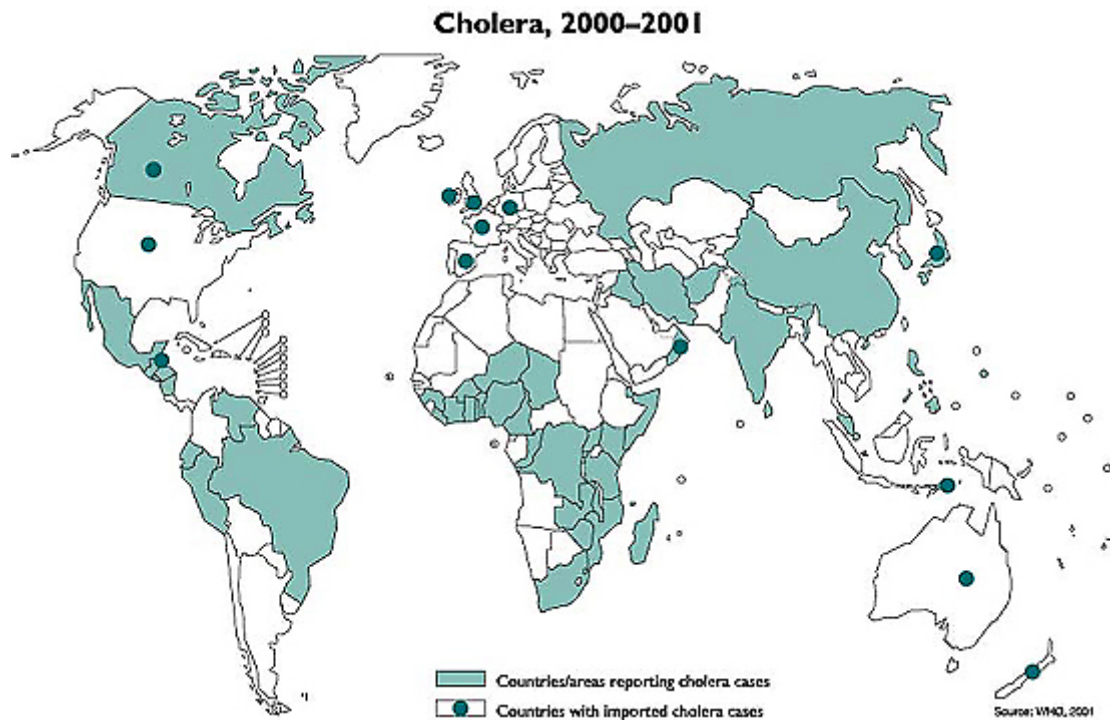
*Vibrio cholerae* is een beweeglijke bacterie dankzij het bezit van één of meer zweepdraden (Keusch en Deresiewicz, 1998). Het microorganisme heeft zout nodig voor zijn stofwisselling, vandaar zijn voorkeur voor het brakke water in estuaria en getijderivieren (Pollitzer, 1959; Bol 2000). De vibriënen gedijen het best in water met temperaturen boven de 20°C. Er is geen dierlijk reservoir bekend; de fecaal-orale besmetting geschiedt

van mens op mens of via water, vis, schaaldieren of ander voedsel. In endemische situaties worden vooral de nieuwe lichtingen kinderen getroffen. Bij een epidemie onder een 'maagdelijke' bevolking hebben de patiënten alle leeftijden.

Van de ca. 140 serogroepen is speciaal de serogroep O1 virulent en men gaat er vanuit dat dat al twee eeuwen het geval is. In 1906 kwam binnen die serogroep een nieuw zeer virulent biotype op, *El Tor* gedoopt naar het gelijknamige quarantainestation voor pelgrims naar Mekka (Pollitzer, 1959). Het werd geïsoleerd uit patiënten afkomstig van Celebes. Vandaar dat in de eerste helft van de eeuw de Geneeskundige Dienst van Nederlandsch-Indië de handen vol had aan de cholerabestrijding want veel Mekkagangers kwamen uit die archipel. De hadj was effectief voor de verspreiding van de *Vibrio El Tor* en dit liep uit op de zevende pandemie, die voortduurde tot begin jaren negentig toen Zuid- en Midden-Amerika bereikt werden.

Daar zag men een aantal bekende patronen: armen kregen de cholera meer dan rijken, door een geringere basisconditie en minder toegang tot de geneeskunde liep het slechter met arme patiënten af en de verspreiding geschiedde vaak via voedsel(verkopers), in Peru bijvoorbeeld door 'ceviche' (rauwe vis in citroensap) (Köhler en Speelman, 1992). Eveneens begin jaren negentig kwam in Bangla Desh een epidemie op gang met serogroep O139 die veel (dodelijke) slachtoffers eiste. De deskundigen vreesden een achtste pandemie, onder nieuwe regie, maar deze is tot nu toe uitgebleven. Misschien is dat een eerste teken dat we met internationaal gecoördineerde maatregelen dit soort epidemieën voortaan kunnen beteugelen. Zoals *El Tor* ook geen voet aan de grond kon krijgen in Europa en Noord-Amerika gedurende de zevende pandemie.





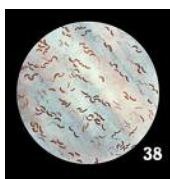
## Ziektebeeld en diagnose

*Vibrio cholerae* veroorzaakt acute diarree die in enkele uren tot de dood kan voeren (Keusch en Deresiewicz, 1998). Uitdrogingsverschijnselen staan op de voorgrond. De incubatietijd na ingestie van de bacteriën bedraagt 24 tot 48 uur. Daarna begint een pijnloze diarree waarvan het volume wel een liter per uur kan bedragen; in het begin is er soms een korte periode van braken. Er is meestal geen koorts; spierkrampen kunnen optreden door de verstoorde elektrolytenhuishouding. In de ‘rijstwater’-diarree (dat lijkt op water waarin rijst gekookt is) kan men de mineralen aantreffen die verloren worden en uiteindelijk met het vochtverlies tot shock en dood voeren. Bij ernstige shock kan gestoorde doorbloeding van de nieren tot nierinsufficiëntie leiden.

Cholera leert ons veel over de op toxinerwerking gebaseerde gastrointestinale aandoeningen (Keusch en Deresiewicz, 1998). Een vibrio is een rijkelijk uitgerust oorlogsschip dat opereert in omvangrijke vloten. De macht van het getal is voor de bacterie van belang, want zij

heeft geen verdedigingsmechanismen tegen maagzuur, vandaar dat ze in kleine aantallen alleen succesvol is bij een verhoogde pH in de maag, zoals bij gebruikers van antacida of indien zij voedselcontaminant is (wat nogal eens het geval is). Een tweede barrière is het slijm van de dunnedarmslijmvlies; de beweeglijkheid en slijmsplitsende enzymen komen de bacterie hierbij te hulp. Tenslotte dient hechting aan de darmwand te geschieden; hiertoe heeft de bacterie geschikte pili (hechtingsdraden).

Evolutionair geïnteresseerden zullen zeggen: “Waartoe dient dit alles?” Wel, eenmaal op de juiste plaats gaat de bacterie haar enterotoxine uitscheiden, het cholera-toxine (CTX) (Keusch en Deresiewicz, 1998). Dat eiwit verstoort indirect, via de energiehuishouding van de dunnedarmcellen, de natrium-kalium-pomp van die cellen. De resulterende hoge concentratie aan keukenzout in het darmlumen betekent een milieu dat gunstig is voor de bacterie. Maar het keukenzout sleept passief water mee en het gevolg daarvan is fulminante diarree. Vaak gaat de gastheer hieraan ten gronde. Dit is een versimpeling van het steeds ingewikkelder wordend inzicht in vooral de genetische basis van het bacteriële vermogen tot vergaande ontregeling van de darmfuncties. Het onderzoek daarnaar spitst zich uiteraard toe op de serogroepen O1 en O139; in Nederland heeft de Rijksuniversiteit Groningen daarbij het voortouw (Köhler en Speelman, 1992). Op den duur moeten de resultaten uiteraard leiden naar gerichte geneesmiddelen en vaccins.



De komvormige cholerabacteriën

## Therapie

Tegenover de complexiteit van de aanvalsmechanismen van de vibriënen staat een verbluffende eenvoud van behandeling. Rigoureuze vochttoediening is uiteraard een eerste vereiste (Keusch en Deresiewicz, 1998). Maar waar reeds eeuwen geleden deze voor de hand liggende ingreep werd toegepast, leidde ze vaak toch tot teleurstellingen. Want naast het vocht moeten de verloren elektrolyten aangevuld worden.

Dit principe werd al vastgesteld in het begin van de negentiende eeuw, direct na het begin van de cholera-epidemieën in West-Europa, op basis van analyse van de samenstelling van de ontlasting (analytische chemie was toen een nieuwenling onder de natuurwetenschappen). De resulterende artikelen uit de dertiger jaren van die eeuw maken gewag van intraveneuze (!) toedieningen van zoutoplossingen teneinde “eerstens het bloed terug te laten keren tot zijn natuurlijk, specifiek soortelijk gewicht en tweedens zijn tekort aan zouten aan te vullen” (Pollitzer, 1959). De slechte conditie van de patiënten op wie men de therapie beproefde, de gebrekkige aanpak van de onderhoudsfase en vooral de infecties door de niet-steriele techniek waren echter oorzaak van tegenvallende resultaten.

In de tweede helft van onze eeuw kwam de ORT op, de orale rehydratietherapie (Köhler en Speelman, 1992; Keusch en Deresiewicz, 1998). In 1975 stelde de WHO één enkele mondiale formule voor de toe te dienen zoutoplossing voor. Dit omdat de eenvoud van behandeling niet gebaat is bij meerdere samenstellingen naar regio's of soorten diarree. De formule luidt:  $\text{Na}^+$  en  $\text{K}^+$  respectievelijk 90 en 20 mmol/l en aan de negatieve kant van het spectrum:  $\text{Cl}^-$  en base (o.a. bicarbonaat) respectievelijk 80 en 30 mmol/l. Daarnaast glucose 111 mmol/l (= 2%). Deze formule is vooral een compromis tussen cholera en andere

diarreeziekten, met name wat betreft het natriumgehalte (natrium speelt de hoofdrol bij cholera).

Misschien is de eenvoudige ORT de meest spectaculaire medische doorbraak van de 20<sup>e</sup> eeuw geweest, in belang nog vóór de antibiotica en de vaccins. Althans waar het het aantal geredde personen betreft. Dat zijn er vele miljoenen per jaar, met name jonge kinderen in de derde wereld; dit is een van de redenen waarom de levensverwachting mondiaal de 60 jaar gepasseerd is. Overigens zijn antibiotica, waaronder tetracycline en erythromycine, ook van belang maar bij deze infectieziekte staan ze op het tweede plan, door het dominante belang van ORT.



*Cholera ward in Hamburg, 1892*

**The cholera epidemic in 1892 causes about 10.000 deaths. Russian emigrants are supposed to have brought the disease to Hamburg.**

## Preventie

De openbare hygiëne is van doorslaggevend belang voor de preventie van cholera (Pollitzer, 1959; Keusch en Deresiewicz, 1998). Gescheiden systemen van waterleiding en riolering en het voorkomen van contaminatie van kustwateren zijn een succes gebleken, niet alleen in West-Europa maar ook in ontwikkelingslanden.

Er bestaat een vaccin op basis van gedode bacteriën, dat intramusculair wordt toegediend. Het is weinig effectief want het beoogde doel, het opwekken van lokale immuniteit op het niveau van het dunne darmslijmvlies wordt er niet mee bereikt. Het is zelfs zo dat heel wat vaccinatiebureau's bereid zijn een cholera-stempeltje te zetten in 's reizigers vaccinatieboekje zonder dat het vaccin verstrekt is. Het niet bereiken van voldoende lokale antistoffen van de immunoglobuline A-klasse op slijmvliesniveau frustreert overigens ook andere vaccinopgaven zoals die tegen gonorrhoe.

Maar er gloort hoop. Er zijn orale vaccins in ontwikkeling, zowel met gedode hele bacteriën als met levende verzwakte bacteriën (Keusch en Deresiewicz, 1998). Uiteraard streven de laboratoria naar het kweken van bacteriën die allerlei virulentie-kenmerken missen; bij orale toediening zouden die hun ziekmakend vermogen ontberen bij een gelijktijdige uitlokking van slijmvlies-immuniteit. Natuurlijk moet ook het nieuwe epidemische subtype O139 in de nieuw te ontwikkelen vaccins vertegenwoordigd zijn, naast het aloude subtype O1 (Cohen et al, 1999).

Tenslotte: de dreiging die van cholera uitgaat in een samenleving en de verspreidingswijzen en -kansen zijn indringend verbeeld in Thomas Mann's "Dood in Venetië" dat door Bertoldo Bertolucci indrukwekkend verfilmd is (Mann, 1913). Dit zijn geen beelden uit de oude doos want de laatste jaren zijn we vaak met de vrees voor cholera of daadwerkelijke epidemieën geconfronteerd in onstabiele gebieden. Denk aan de vluchtelingen uit Ruanda en Sudan en de slachtoffers van de overstromingen in Moçambique (Legros et al, 1999).

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

## Literatuur

Bol P. Cholera 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 111-112.

Cohen MB, Giannella RA, Losonsky GA, et al. Validation and characterization of a human volunteer challenge model for cholera by using frozen bacteria of the new *Vibrio cholerae* epidemic serotype, O139. Infect Immun 1999; 67: 6346-6349.

Keusch GT, Deresiewicz RL. Cholera and other vibrioses. In: : Harrison's principles of internal medicine (A.S. Fauci, K. Isselbacher, et al, ed.). New York: McGraw-Hill, 1998; 14th ed: 962-968.

Köhler WGM, Speelman P. De kleren van het volk; cholera, een ziekte bij gebrek aan kranen. In: Beesten van mensen, Van Everdingen JJE (red). Overveen: Belvédère, 1992.

Legros D, Paquet C, Perea W, et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a refugee camp. Bull World Health Organ 1999; 77: 837-842.

Mann Th. Der Tod in Venedig. (uitdaging: uitgever en plaatsnaam),1913.

Pollitzer R. Cholera. Geneva: World Health Organization, 1959.