

## Uit het veld

# Een norovirusuitbraak door een kopervergiftiging

J.G.M. Hoefnagel, D.H. van de Weerd, O. Schaefer, E.A.J.J.F. Krijnen, R.P.M. Koene

In dit veldbericht wordt een uitbraak van gastro-enteritis beschreven tijdens een vijfdaagse busreis met bejaarden naar Duitsland. Van de 40 busreizigers hadden er 30 klachten van misselijkheid, braken en/of diarree. De epicurve laat een bifasisch verloop zien, met pieken op dag 1 en 4. Negen busreizigers werden in het ziekenhuis opgenomen. Norovirus werd aangetoond, maar dit was geen verklaring voor de eerste piek van ziektegevallen enkele uren na vertrek. Het water dat gebruikt was voor koffie en thee bleek een toxische koperconcentratie te bevatten. Het is waarschijnlijk dat de verspreiding van het norovirus versneld of verergerd is door het braken van één van de busreizigers met kopervergiftiging.

## De uitbraak

Op dag 1 van de reis vertrok de bus met 34 reizigers, 4 begeleiders en chauffeur om 10.15 uur 's ochtends. De gemiddelde leeftijd was 80 jaar. De reizigers hadden voorafgaand aan de busreis geen contact met de andere reizigers gehad, op 6 echtparen na. Om 12.15 uur werd koffie en thee gezet, met water uit de boiler in de bus. Het viel iemand op dat het theewater een blauwe kleur had. De eerste pot koffie werd door 6 personen gedronken, deze werden niet ziek op dag 1. Om 13.00 uur hadden 10 mensen gebraakt. Op dag 1 werden in totaal 11 personen ziek, waarvan 6 mensen diarree hadden. Van dag 2 tot en met dag 7 werden nog eens 19 mensen ziek.

Alle 9 busreizigers die waren opgenomen in het ziekenhuis werden behandeld voor een gastro-enteritis met uitdroging, veelal zonder virologisch onderzoek. Eén van hen was enkele dagen opgenomen op de intensive care vanwege een acuut verergerde nierfunctiestoornis met hypokaliëmie, waarschijnlijk veroorzaakt door de diarree. Op dag 4 vertrokken alle 24 busreizigers die gezond dan wel hersteld waren terug naar Nederland met een nieuwe chauffeur. De overige 14 busreizigers keerden terug op dag 6.

## Onderzoek

We verrichtten een cohortonderzoek door middel van vragenlijsten onder alle busreizigers, begeleiders en beide chauffeurs. De vragenlijsten werden telefonisch afgenomen door sociaal verpleegkundigen, vanaf dag 5 tot dag 13 van de uitbraak. Er werd onder andere gevraagd naar consumptie van voedsel en drank tijdens de reis, hoeveel koffie er was gedronken, de plaats in de bus, de symptomen en wanneer deze waren begonnen. De casusdefinitie van een 'vermoedelijke patiënt' was iemand met

misselijkheid, buikpijn, braken en/of diarree binnen 8 dagen na aanvang van de reis.

De Duitse gezondheidsdienst van Hochsauerlandkreis had de bus al geïnspecteerd maar toen bekend werd dat het theewater een blauwe kleur had, werd na terugkomst in Nijmegen nogmaals een grondige inspectie van het watersysteem uitgevoerd door de arts infectieziektenbestrijding van de GGD Regio Nijmegen. (Figuur 1 en 2)

Een restant van het boilerwater werd door de Milieu en Ongevallen Dienst (MOD) van het RIVM chemisch onderzocht op organische en anorganische verbindingen. Daarnaast werd microbiologisch onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* en *Bacillus spp.*, omdat deze bacteriën bekend staan om hun productie van toxines. Deze toxines kunnen korte tijd na blootstelling buikklachten veroorzaken. Van 3 busreizigers werd feces getest met antigeendetectie op rotavirus en adenovirus en met PCR op norovirus.

## Resultaten

Nadat in het Duitse ziekenhuis bij 2 van de 8 geteste patiënten norovirus was gevonden, testte de GGD Regio Nijmegen op dag 6 van de uitbraak nog 3 andere patiënten met diarree. Alle 3 patiënten waren PCR-positief voor norovirus, en negatief voor rotavirus en adenovirus.

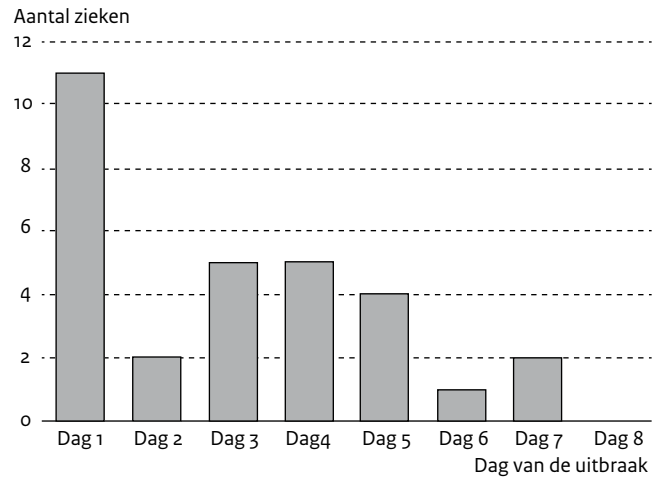
Van 30 busreizigers werden vragenlijsten ingevuld. Op basis van de antwoorden werd een epicurve gemaakt, waarop een bifasisch beloop te zien is met een eerste piek op dag 1 en een tweede piek op dag 3 en 4. (Figuur 3)



**Figuur 1** Het keukentje in de bus met koffieapparaat en thermoskannen



**Figuur 2** De waterinstallatie van de bus met een schoonwatertank en een afvalwatertank



**Figuur 3** Epicurve van de mensen met buikklachten (n=30). Van de 2 personen met 2 ziekte-episoden is alleen de eerste ziektedag in deze grafiek gebruikt

Van de 32 mensen die waren blootgesteld aan het boilerwater in de bus kregen 25 klachten. Daarnaast werden 4 van de 7 mensen die niet waren blootgesteld ziek. De berekende Odds Ratio was daardoor niet significant. Alle mensen die ziek werden op dag 1 hadden koffie of thee gehad. Niet alle personen die later ziek werden hadden koffie of thee gehad op de eerste dag. (Tabel 1)

Bij inspectie van de waterboiler in de bus door GGD regio Nijmegen werd een monster van het verdachte blauwe water genomen. Een pH-meting met een pH-strip (Merck Acilit) gaf een pH van ongeveer 4,0. Een elektrochemische pH-meting gaf een pH van 4,4. De busmaatschappij verklaarde dat de boiler recent was behandeld tegen kalkaanslag met azijnzuur, en daarna gespoeld. Azijnzuur kan de lage pH verklaren maar niet de blauwe kleur. Microbiologisch onderzoek was negatief. Standaard chemisch onderzoek voor organische componenten door de MOD was negatief. Pas bij vervolgonderzoek naar anorganische stoffen kwam op dag 11 van de uitbraak een hoge koperconcentratie van 87 mg/L aan het licht.

Direct nadat het hoge kopergehalte was ontdekt, informeerde de GGD Regio Nijmegen de busmaatschappij en de betrokken reizigers per telefoon. Alle reizigers die koffie en thee hadden gedronken werd gevraagd om naar de huisarts te gaan voor bloedonderzoek. De huisartsen werden geïnformeerd en gevraagd om lever- en nierfuncties te testen met respectievelijk alanine aminotransferase (ALAT) en creatinine en verder het kopergehalte in het bloed te testen. (1,2) Van de 32 aan het water blootgestelde reizigers werden er 28 getest.

Bij 1 reiziger die 19 dagen na het incident werd getest, werd een licht verhoogd kopergehalte in het bloed gevonden (25,9 µmol/L, referentiewaarden 13,0-24,0 µmol/L). Lever- en nierfuncties waren normaal, en hij had geen darmklachten gerapporteerd. Bij 4 andere reizigers waren de lever- en/of nierfuncties abnormaal. Eén reiziger was vooraf al bekend met nierinsufficiëntie, de 3 anderen hadden een milde vermindering van lever- of nierfunctie. Uitgangswaarden van deze reizigers waren niet bekend.

**Tabel 1.** Symptomen en blootstelling aan boilerwater (percentage van het aantal zieken) bij patiënten in relatie tot de eerste ziektedag

	Op dag 1	Op dag 2 of later	Totaal
Symptomen	11	19	30
Misselijkheid of alleen buikklasten	3	1	4
Alleen braken	2	2	4
Alleen diarree	0	6	6
Braken en diarree	6	10	16
Blootgesteld	11 (100%)	14 (74%)	32

## Maatregelen

De Duitse Gezondheidsdienst was op dag 4 op de hoogte gesteld en adviseerde het hotel waar de busreizigers verbleven om direct standaard maatregelen voor norovirusuitbraken te nemen. (3,4) Niemand van het hotelpersoneel en de andere gasten ontwikkelde een gastro-enteritis. De buschauffeur werd geadviseerd om het boilerwater niet meer te gebruiken tijdens de terugreis en om de boiler te laten nakijken bij terugkomst. De GGD Regio Nijmegen gaf aanvullend advies om de reinigingsprocedures aan te passen, materialen te vervangen en een werkvoorschrift in te voeren voor het verversen van het boilerwater. Een maand na de uitbraak organiseerde de GGD Regio Nijmegen een informatiebijeenkomst voor alle busreizigers en hun verwanten. Medewerkers van de afdelingen Medische milieukunde en Infectieziektenbestrijding van de GGD gaven informatie en beantwoordden vragen.

## Discussie en conclusie

Na het eerste onderzoek beschouwde de Duitse gezondheidsdienst norovirus als mogelijke oorzaak van de uitbraak. Norovirus is een bekende oorzaak van gastro-enteritisuitbraken bij busreizen. De GGD Regio Nijmegen stelde dat er geen gemeenschappelijke factor was, zoals bijvoorbeeld een gezamenlijke maaltijd voor vertrek. De klachten die al snel naar het vertrek begonnen, het bifasisch verloop van de epicurve, en het feit dat 2 reizigers 2 episodes van klachten hadden, deden vermoeden dat norovirus niet de enige verklaring was voor deze uitbraak. ( 5)

Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) van het RIVM en de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA) werden geconsulteerd, maar misselijkheid, braken en diarree zijn specifieke symptomen met veel mogelijke oorzaken. Het was ook niet waarschijnlijk dat de koffie toxische stoffen bevatte.

Verrassend genoeg bleek het boilerwater een hoge concentratie koper te bevatten. Dit verklaarde de blauwe kleur van het water, maar niet de hoge zuurgraad. Een mogelijke verklaring was dat het azijnzuur, gebruikt voor de ontkalking van de boiler, zorgde voor het oplossen van koper aan de binnenkant van de waterboiler. Het zuur was waarschijnlijk voor langere tijd in de boiler achtergebleven. De busmaatschappij zei de boiler te hebben gespoeld na de ontkalking, maar blijktbaar was dit niet of onvolgende gedaan.

Overmatige inname van koper kan gezondheidsschade geven. (6) De meest voorkomende acute symptomen zijn buikklasten, misselijkheid, braken, buikpijn en diarree. (2) Deze gevolgen ontstaan korte tijd na blootstelling en houden meestal niet lang aan. Acute buikklasten als gevolg van een enkele dosis koper in het drinkwater komen voor bij kopergehalten van 30 mg/L en hoger. Bij inname van een zeer hoge enkele dosis koper, zoals 87 mg/L in deze casus, kan onder andere lever- en nierschade ontstaan.

Bij de busreizigers die waren blootgesteld is onderzoek gedaan naar het kopergehalte in bloed en de nier- en leverfuncties. Helaas werden de testen pas 11 dagen na het incident uitgevoerd, waardoor de koperconcentratie naar verwachting weer genormaliseerd is. Desondanks werd bij 1 busreiziger een lichte verhoging van het kopergehalte gevonden. Hij had echter geen klachten tijdens de busreis, en de lever- en nierfuncties waren steeds normaal. Omdat de busreizigers op leeftijd waren, en er geen uitgangswaarden voor de nier- en leverfuncties beschikbaar waren, was het lastig om de uitslagen te interpreteren.

De klachten die enkele uren na vertrek ontstonden kunnen verklaard worden door de koperintoxicatie, terwijl de reizigers die later ziek werden waarschijnlijk een norovirusinfectie hadden. Waarschijnlijk heeft de indexpatiënt van de norovirusuitbraak in de bus gebrakt ten gevolge van de koperintoxicatie, waarmee de verspreiding van het norovirus versneld in gang gezet is. Het is niet bekend wie de indexpatiënt was. Norovirus staat bekend om zijn transmissie via aerosolen bij braken, met name in een kleine afgesloten ruimte. Dit is voor zover bekend de eerste casus, waarbij een uitbraak van norovirus ontstond na een kopervergiftiging. Deze uitbraak vereiste een goede samenwerking tussen de afdeling Medische Milieukunde en de afdeling Infectieziektenbestrijding van de GGD, en volharding in het zoeken naar de oorzaak.

Dit veldbericht is een bewerkte versie van Hoefnagel J, van de Weerdt DH, Schaefer O, Koene R. A norovirus outbreak triggered by copper intoxication on a coach trip from the Netherlands to Germany, April 2010. Euro Surveill. 2012;17(9):pii=20104

## Auteurs

J.G.M. Hoefnagel<sup>1</sup>, D.H. van de Weerd<sup>2</sup>, O. Schaefer<sup>3</sup>,  
E.A.J.J.F. Krijnen, R.P.M. Koene<sup>1</sup>

1. GGD Regio Nijmegen, afdeling Infectieziektenbestrijding
2. GGD Gelderland Midden, afdeling Medische Milieukunde
3. Gesundheitsamt Hochsauerlandkreis, Meschede, Duitsland

Correspondentie:

J.G.M. Hoefnagel | [jhoefnagel@ggd-nijmegen.nl](mailto:jhoefnagel@ggd-nijmegen.nl)

## Literatuur

1. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Trait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):2009S-2024S.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Copper. Atlanta: ATSDR; Sep 2004. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=206&tid=37>
3. Robert Koch Institut (RKI). Noroviren. RKI-Ratgeber für Ärzte. [Noroviruses. RKI guidebook for doctors]. Berlin: RKI; Jul 2008. German. Available from [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Noroviren/Noroviren.html?cms\\_lv2=2398384&cms\\_box=1&cms\\_current=Noroviren](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Noroviren/Noroviren.html?cms_lv2=2398384&cms_box=1&cms_current=Noroviren)
4. Sinn G. Hinweise zum Schutz vor Norovirus-Infektionen. [Advice for the protection against norovirus infections]. *Epid Bull.* 2008;6:45-6. German. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/06\\_08.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/06_08.pdf?__blob=publicationFile)
5. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1776-85.
6. Brewer GJ. Risks of copper and iron toxicity during aging in humans. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(2):319-26.