

## BURULI-ULCUS (INFECTIE MET *MYCOBACTERIUM ULCERANS*), VERSLAG VAN EEN INTERNATIONAAL CONGRES IN YAMOOUSSOUKRO, IVOORKUST

W.T.A. van der Graaf \* R.W. Scherpbier \*\* T.S. van der Werf \*\*\*

Van 6 tot en met 8 juli 1998 werd in Yamoussoukro, Côte d'Ivoire, op initiatief van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) een congres over *Buruli ulcer Control and Research* georganiseerd. Dit congres was een vervolg op het initiatief dat de toenmalige Directeur-Generaal van de WHO, dr Hiroshi Nakajima, in december 1997 had genomen om wereldwijd de krachten te bundelen bij de bestrijding van deze mycobacteriële ziekte (het *Global Buruli Ulcer Initiative*). De laatste jaren is Buruli ulcer een belangrijke oorzaak van morbiditeit over de gehele wereld geworden (kaartje). De ziekte is gerapporteerd vanuit meer dan 25 landen in de wereld, verspreid over meerdere continenten, waaronder Australië, Papua Nieuw Guinea, Uganda, Democratische Republiek Congo (voormalig Zaïre) en Frans Guyana. De belangrijkste opmars lijkt echter te bestaan in West Afrika. Op de conferentie waren deelnemers uit Benin, Côte d'Ivoire, Frans Guyana, Ghana, Guinée, Papua Nieuw Guinea, Togo, Uganda, en Australië, België, Frankrijk, Italië, Japan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten aanwezig. Door onze aanwezigheid was ook Nederland vertegenwoordigd. Onder de congresgangers waren klinici, wetenschappelijk onderzoekers, en tevens vertegenwoordigers van niet-gouvernementele organisaties en de WHO. Het congres vond plaats in een indrukwekkend congrescentrum dat is gebouwd door de voormalige, inmiddels overleden, president Félix Houphouët-Boigny in Yamoussoukro, zijn geboortedorp, gelegen in het regenwoud op 250 km van de hoofdstad Abidjan.

Verscheidene overzichten werden tijdens het gemengd Frans-Engelstalige congres gepresenteerd, waarvan een bloemlezing volgt. De intentie tot herkenning, erkenning en bestrijding van de ziekte werd door de deelnemers aan het congres uitgesproken door de goedkeuring van de Yamoussoukro Declaratie over Buruli ulcer.

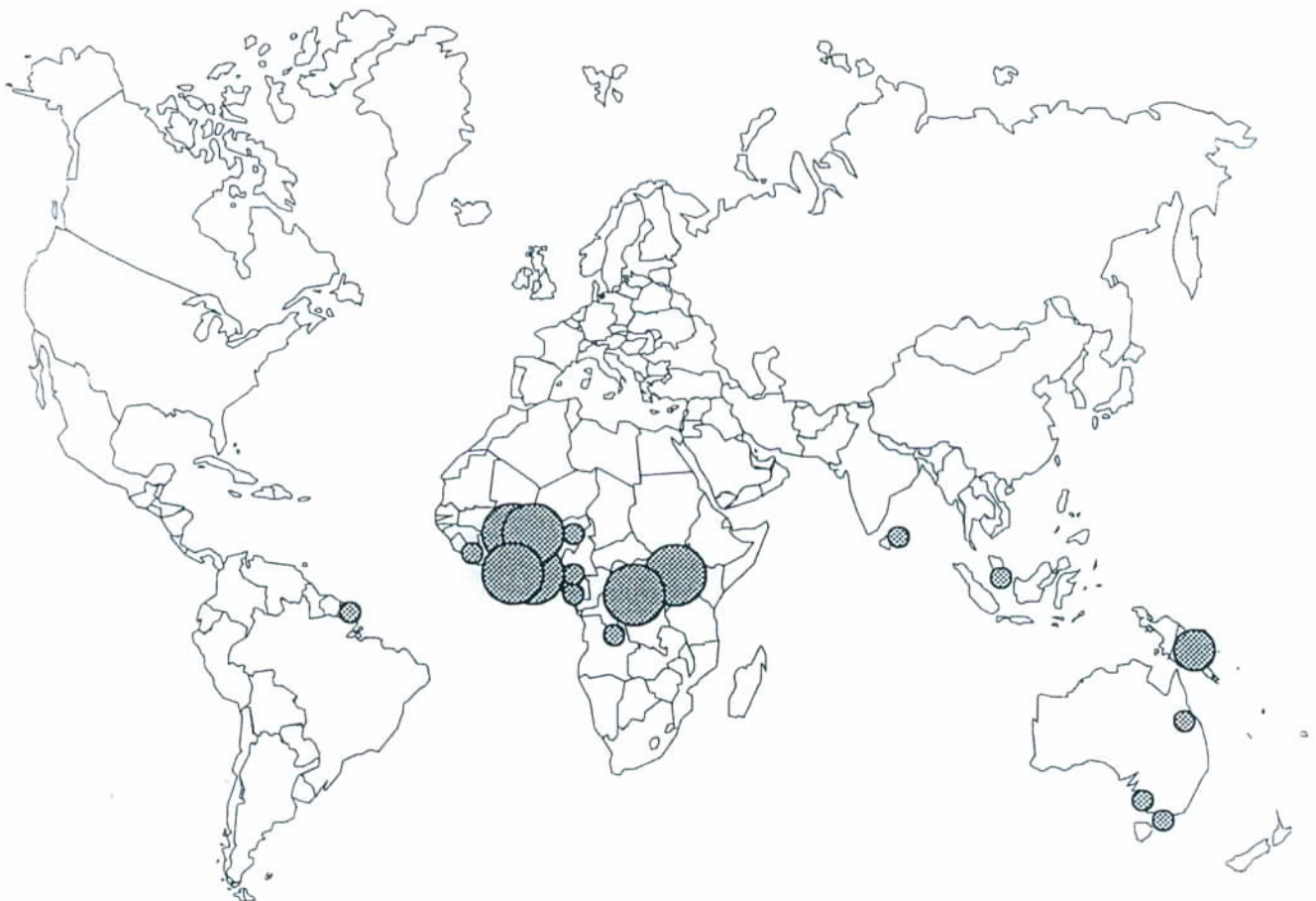


Fig 1. Epidemische foci van infectie met *Mycobacterium ulcerans*, gebaseerd op het aantal in Medline gepubliceerde gevallen: >100 (grootste schijf); 50-100 (middelgrote schijf); < 50 (kleinste schijf) NB In het NTVG artikel is door een drukfout in dit figuur een focus in de Atlantische Oceaan terecht gekomen. Dit is dus fout. Er is door het NTVG een correctie verwoord in een later nummer.



**BURULI ULCUS WERELDWIJD VERBREID**

In 1897 is door Cook het eerste geval van *M. ulcerans* infectie gerapporteerd vanuit Buruli, een gebied in Uganda dat ligt vlakbij de witte Nijl. Het duurde echter tot 1948 voordat MacCallum et al. de eerste zes patiënten met *Mycobacterium ulcerans* infectie in Australië publiceerden. (1) De auteurs noemden het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakte naar het gebied waar de patiënten van afkomstig waren, namelijk Bairnsdale bacillus. In histologische preparaten werden zuurvaste staven aangetroffen en inoculatie in proefdieren met deze bacteriën, die afkomstig waren uit subcutane laesies van de patiënten, veroorzaakte ulceratie. Aanvankelijk was het niet goed mogelijk deze mycobacteriën te kweken, maar met voortschrijdend inzicht werd wel een succesvolle groei waargenomen wanneer gekweekt werd bij een temperatuur van 32-33°C. Het klinisch beeld was ook toen al kenmerkend: een pijnloos ulcus met typisch ondermijnde wondranden. Een volgend focus werd gemeld vanuit de Democratische Republiek Congo (later Zaïre), waar de ziekte achteraf gezien in 1942 al gediagnosticeerd was (fig 1.). Belangrijke meldingen van het voorkomen van *M. ulcerans* infectie kwamen vanaf 1961 uit Uganda, o.a. uit het Buruli district en sinds die tijd kwam de naam Buruli ulcus in zwang. In Uganda werden honderden vluchtelingen uit Rwanda door *M. ulcerans* infectie getroffen toen een vluchte-

lingenkamp werd ingericht in Kinyara. (2) Morrow rapporteerde in Yamoussoukro gegevens van onderzoek dat destijds vanuit de British Medical Research Council in samenwerking met de Makerere universiteit in Kampala mede op zijn initiatief was opgezet en uitgevoerd. Opvallend is de actualiteitswaarde van de bevindingen destijds. Zo toonde een prospectief gerandomiseerd opgezet onderzoek aan dat van BCG vaccinaties een statistisch significant (tijdelijk) beschermend effect op het ontstaan van Buruli ulcus uitgaat. (3) Van het anti-lepra geneesmiddel clofazimine werd voor de behandeling van Buruli ulcus geen voordeel aangetoond. (4) Een van de opvallendste waarnemingen, die tevens kennis over de wijze van transmissie heeft opgeleverd, was het feit dat de incidentie van Buruli ulcus tot nul afnam toen het hele vluchtelingen kamp in 1968 uit Kinyara verhuisde. Recente waarnemingen uit Australië bevestigen de gedachte dat de transmissie geschiedt door contact met besmette vegetatie, waarbij kleine verwondingen een porte d'entrée vormen voor *M. ulcerans* in het subcutane weefsel. Een toename in incidentie van Buruli ulcus lijkt op te treden wanneer ingrepen in het natuurlijk ecosysteem plaatsvinden, die met de waterhuishouding interfereren. In Ghana en Bénin zijn endemische foci van Buruli ulcus bijvoorbeeld aanwezig in gebieden waar dammen zijn gebouwd. Een interessante presentatie werd gehouden door het *Melbourne*

*Mycobacterium Ulcerans Study Team*. Deze onderzoekers combineerden epidemiologische gegevens met analyse resultaten van monsters uit de omgeving met een polymerase-kettingreactie (PCR), specifiek voor het genoom van *M. ulcerans*. Op deze wijze waren zij in staat om een infectiehaard te traceren op Philip Island, in een beperkt geografisch gebied waar in de jaren '90 opeens een opvallende toename in het aantal patiënten met Buruli ulcus was opgetreden. Door na te gaan waar deze mensen de grootste kans hadden om een infectie op te lopen, rees de verdenking op de omgeving van een golfbaan als infectiebron. (5) Het gras van de golfbaan werd besproeid met water dat afkomstig was van een nabij gelegen moeras, en zowel monsters van het irrigatiesysteem als van het moeras waren PCR positief. Het daarop volgende jaar werd dit moeras gedraineerd, en nadien daalde het aantal nieuwe gevallen op Philip Island dramatisch. Dezelfde epidemiologische methode werd toegepast op een vermoedelijk focus in een voorstad van Melbourne. Ook nu bleek een moeras verdacht, waarin inderdaad herhaalde monsters PCR positief bleken te zijn. Buiten endemische gebieden is Buruli ulcus zelden gediagnosticeerd, ook al kan dit mede door de onbekendheid met het ziektebeeld wordt verklaard. Een Duitse plastisch chirurg publiceerde over zijn eigen Buruli ulcus aan de hand, die hij tijdens zijn werk in Ghana had opgelopen. Ook werden in de wan-

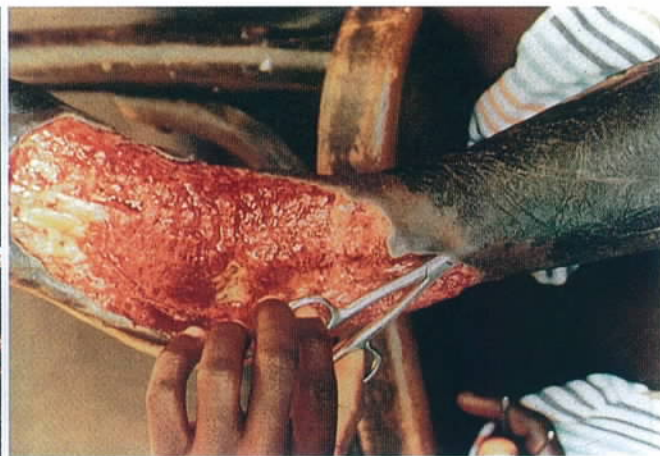


Fig 2a. Buruli ulcus aan de dorsale zijde van de voetrug,

met kenmerkende ondermijnde wondranden (fig 2b).



delgangen gevallen gemeld van o.a. kinderen van werkers in de tropen die in vroegere jaren een besmetting met *M. ulcerans* hadden opgelopen. In veel van dit soort gevallen werd de diagnose pas laat gesteld. Een relatie tussen HIV besmetting en *M. ulcerans* infectie is tot dusver niet aangetoond. Buruli ulcer treft niet specifiek ondervoede populaties, maar - vooral in Afrika- wel vaak kinderen en arbeiders op het land.

#### HET KLINISCH, HISTOLOGISCH BEELD, DE PATHOGENESE EN DE BEHANDELING

De infectie met *Mycobacterium ulcerans* kent drie stadia: stadium 1, het pre-ulceratieve stadium is de fase van de pijnloze, maar vaak jeukende subcutane nodulus. Soms kan uitgebreid oedeem of uitgebreide induratie, ook wel plaque genoemd, in dit stadium optreden. In stadium 2 is er sprake van ulceratie met histologisch uitgebreide cellulitis en necrose van en vaatocclusie in het subcutane vetweefsel. Dit geeft het kenmerkende beeld van het ulcus met de ondermijnde wondranden (fig 2a/b). Terwijl in de pre-ulceratieve fase de zuurvaste staven juist in het centrum van de laesie worden gevonden, worden in stadium 2 voornamelijk onder de wondranden van het ulcus veel zuurvaste staven aangetoond, waarbij de necrose zich onderhuids ver uitbreidt. Al jaren geleden werd ontdekt dat de necrose veroorzaakt wordt door een toxine dat op de bacteriecelwand aanwezig is, maar ook in het kweekmedium wordt geseerneerd. Door de groep van Pam Small die op het NIH hiernaar onderzoek heeft verricht is recent ontdekt dat dit toxine een lipide-structuur heeft, dat verwant is aan macroliden. Het is evenwel uiteraard mogelijk dat er meerder toxines betrokken zijn bij het proces van de uitgebreide necrosevorming. Stadium 3 is de fase van de genezing waarbij relatief vaak fibrose en contracturen ontstaan (fig 3). Histologisch is er sprake van granuloomvorming met regeneratie en epithelialisatie van de epidermis, terwijl de zuur-vaste staven verdwijnen. Overigens werd vanuit Philip Island in Australië, waar de alertheid op

huidafwijkingen onder de bevolking zeer hoog is, een andere pre-ulceratieve verschijningsvorm van de ziekte gedemonstreerd, namelijk dat van de papel, hetgeen een cutane afwijking is.

De behandeling van de fase van de papel en de nodulus bestaat uit radicale excisie en primaire wondsluiting. (6,7) In fase 2 is het noodzakelijk ruime excisies van zowel het gebied van ulceratie als ook van de ondermijnde wondranden uit te voeren, waarbij in tweede instantie huidtransplantaties noodzakelijk zijn. In fase 3 is er op indicatie plaats voor plastische chirurgie en, zeker indien er sprake is van contractuurvorming, voor fysiotherapie. De ziekte leidt vaak tot blijvende invaliditeit, ook al omdat niet zelden amputaties van ledematen nodig zijn. Noch anti-tuberculosemiddelen noch anti-lepramiddelen hebben enig effect op de genezing. Aangezien met de huidige kennis preventie waarschijnlijk een rooskleuriger perspectief biedt dan medicamenteuze therapie, waren er op het congres vele speculaties over het vervaardigen van een nieuw vaccin. Refererend aan de Ugandese studies uit de zestiger jaren, werd ook de mogelijkheid van vaccinatieprogramma's met herhaalde BCG toedieningen geopperd. Dit is duidelijk een gebied waar de komende jaren

nieuws over te verwachten is.

#### DE SITUATIE IN WEST-AFRIKA

Berichten over het voorkomen van Buruli ulcer in West-Afrika zijn afkomstig uit Benin, Côte d'Ivoire, Gabon, Ghana, Liberia, Kameroen, Nigeria en Togo.

In Yamoussoukro werd o.a. uit Benin een sterk gestegen prevalentie van Buruli ulcer gemeld. (8) In 10 jaar tijd werden alleen al in Benin 2300 nieuwe gevallen van Buruli ulcer gediagnosticeerd, waarbij in 1990 25 en in 1997 meer dan duizend nieuwe patiënten werden geregistreerd. In de eerste jaren kwamen de patiënten vrijwel uitsluitend binnen in het stadium van ulceratie, terwijl in 1997, door bredere bekendheid met *M. ulcerans* infectie, er voor het eerst een daling van stadium 2, de ulceratieve fase, naar stadium 1, de nodulus, werd gezien. Van de genezen patiënten is 15-20 % blijvend gehandicapt. Door toename in ervaring en hiermee gepaard gaande verbeterde chirurgische aanpak van het probleem, nam in dezelfde periode de hospitalisatieduur af van gemiddeld 268 dagen in 1989 naar 38 dagen in 1997. Een nieuwe bevinding in 1997 was het optreden van osteomyelitis, waarbij de PCR voor *M. ulcerans* positief was en in aanwezige necrose een sterk positieve kleuring op zuurvaste staafjes werd gezien. Dit zou



Fig 3. Onderarm met twee localisaties van Buruli ulcer waarop traditionele behandeling is toegepast, tevens is contractuurvorming in de pols zichtbaar.



verklaard kunnen worden door mogelijk hematogene verspreiding van de bacterie.

Wij (TW, WG) bestudeerden eind jaren tachtig in 96 patiënten het voorkomen van Buruli ulcus in de Ashanti regio in Ghana. (9,10) Een opvallende bevinding in dit onderzoek was het feit dat verschil in verspreiding van de ulcera over het lichaam afhankelijk was van de leeftijd van de patiënten. Bij kinderen was significant vaker de rechter arm aangedaan, terwijl bij volwassenen significant vaker ulcera op het linker onderbeen aanwezig waren. Dit onderstreepte ons inziens de hypothese dat de infectie opgedaan wordt door penetrerende verwondingen door bijvoorbeeld vegetatie. Immers kinderen stellen over het algemeen hun dominante, meestal rechter, hand bloot aan begroeiing, terwijl de standaard houding van volwassenen bij het werk op het land met het linker been naar voren is met gereedschap in de rechter hand. De suggestie dat transmissie optreedt door besmette vegetatie wordt ondersteunt door informatie uit Côte d'Ivoire waarin een beschermend effect bleek uit te gaan van het dragen van lange broeken op het land. (11)

De socio-economische consequenties van Buruli ulcus werden belicht door Asiedu. (12). In een periode van drie jaar werden in een district

met een van de hoogste prevalenties van Buruli ulcus in Ghana de gemiddelde totale behandelingskosten per patiënt berekend. Deze waren US\$ 783 waarvan 30% directe en 70% indirecte kosten. Directe kosten zijn per definitie gerelateerd aan o.a. opname, chirurgische behandeling, laboratoriumonderzoek, verbandmiddelen en medicijnen. Indirecte kosten zijn voornamelijk gerelateerd aan productiviteitsverlies, voedingskosten en kosten voor brandhout voor voedselbereiding, petroleum voor lampen en medicijnen en laboratoriumtesten buiten het ziekenhuis om verkregen. Dit bedrag stond nog los van transportkosten van de patiënt en kosten van arbeid door een gezondheidswerker besteed aan de patiënt.

Bij de aanpak van het huidige probleem in West Afrika zal surveillance met als doel opsporing van vroege laesies en directe behandeling een belangrijk onderdeel van in primary health care geïntegreerde nationale controle programma's moeten gaan vormen. Een voorbeeld van een voorlichtingscampagne in Ghana werd tijdens het congres gegeven, waarbij op een eenvoudige poster voor de bevolking het klinisch beeld en de behandeling zijn weergegeven. Dat deze vroegdiagnostiek en behandeling uiteindelijk ook kostenbesparend zal zijn, leidt geen twijfel.

#### **BURULI ULCUS IN YAMOUSSOUKRO, BIZAR EN BIJZONDER**

Het Buruli ulcus congres in het Afrikaanse dorp Yamoussoukro was bijzonder en dat niet alleen vanwege de wereldberoemde basiliek Notre-Dame de la Paix die in omvang de St Pieter in Rome evenaart en eveneens gebouwd is door Félix Houphouët-Boigny (hij liet er overigens ook nog ons 14 verdiepingen hoge Hotel Président en het presidentiële buitenverblijf bouwen, waar alle congresdeelnemers na de openingsceremonie de maaltijd mochten nuttigen). (13) De openingsceremonie in aanwezigheid van Dr Hiroshi Nakajima, de presidenten van Côte d'Ivoire, Ghana en Benin, vertegenwoordigers van ministeries van gezondheidszorg van deze landen, maar ook van talloze schoolkinderen was indrukwekkend. Bovenal was echter de veelkleurigheid en het globale karakter van de deelnemers, die allen zeer gemotiveerd waren om deze infectieziekte de wereld uit te helpen, inspirerend. We mogen dan ook hopen dat 50 jaar na de eerste publicatie uit Australië en 100 jaar nadat Cook de eerste patiënt met Buruli ulcus in Uganda heeft gezien het Global Buruli Ulcer Initiative ook werkelijk een actief vervolg zal krijgen. Herkenning van het ziektebeeld en erkenning van de noodzaak tot bestrijding ervan zijn hierbij de belangrijkste uitgangspunten. Voortgezette internationale samenwerking en financiële ondersteuning van het Global Buruli Ulcer Initiative is hiervoor dringend nodig.

#### **SAMENVATTING**

*Mycobacterium ulcerans* infectie (Buruli ulcus) is na tuberculose en lepra de derde belangrijke mycobacteriële infectie in de wereld. *M. ulcerans* is een bacterie die in een moerassige omgeving voorkomt, en transmissie naar de mens vindt waarschijnlijk plaats door kleine verwondingen van de huid. Endemische gebieden zijn beschreven over de gehele wereld, met name in gebieden met tropisch regenwoud. Het klinisch spectrum van de ziekte omvat het stadium van een papel of pijnloze nodulus tot uitgebreide onder-



Fig 4. (niet afgedrukt in NTVG), als voorbeeld van de omgeving  
Tropisch regenwoud met dorp vlakbij een meer, Ghana



mijnde ulcererende huidlaesies met een zeer langzame genezingstendens. Algemene ziekteverschijnselen als koorts en vermagering treden niet vaak op, maar blijvende handicaps en verminkingen komen frequent voor. De behandeling is voornamelijk chirurgisch. BCG vaccinaties lijken een geringe bescherming tegen de ziekte te geven. Een associatie met HIV besmetting is tot dusver niet aangetoond. De bevolking die deze ziekte voornamelijk treft is in het algemeen arm, jong, en heeft weinig toegang tot de gezondheidszorg. De socio-economische gevolgen die met de indrukwekkende morbiditeit van Buruli ulcus gepaard gaan, zijn enorm. In West Afrika is de prevalentie van de ziekte de laatste jaren sterk toegenomen. Mogelijk hangt dit samen met wijzigingen in het natuurlijke ecosysteem. De goedkeuring van de Yamoussoukro Declaratie over Buruli ulcus op 6 juli 1998 vormt de basis van een grotere alertheid op het bestaan van de ziekte en een aanzet tot verbetering in onderwijs, onderzoek en behandeling. Internationale samenwerking is hierbij dringend nodig.

**MYCOBACTERIUM ULGERANS INFECTION (BURULI ULCER), THE YAMOUSSOUKRO CONFERENCE ABSTRACT**

*Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) is the third important mycobacterial disease world-wide. *M. ulcerans* is an environmental mycobacterium which has now been recovered from water and soil in swampy areas, and transmission to man occurs presumably through minor traumas to skin. Endemic foci are known throughout the world, predominantly in tropical rain forest areas. The clinical presentation varies between a papule, nodule or edema, ulceration with typically undermined edges and slow healing accompanied by debilitating contractures and sometimes loss of limbs or eyes. Surgery is the only effective treatment modality. BCG vaccination seems to have a moderate protective effect. An association with HIV infection has not been demonstrated so far. Poor communities, with limited access to health

care, and especially children are affected. The medical and socio-economic burden opposed by the disease are tremendous. During the last decade the incidence of the disease has increased dramatically, particularly in West-Africa. The Yamoussoukro declaration on Buruli ulcer, adopted July 6 1998, is the basis of improvement of awareness, health education, treatment, and research on *Mycobacterium ulcerans* infection. Support by the international community is urgently needed.

- \* **Mw. dr. W.T.A. van der Graaf, internist Interne Kliniek Academisch Ziekenhuis Groningen Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel: 050-3616161, fax: 050-3614862, e-mail: W.T.A.van.der.Graaf@int.azg.nl**
- \*\* **R.W. Scherpbier, arts, MPH, Communicable Diseases World Health Organization 20 Avenue Appia, CH-1211 Genève 27 Zwitserland**
- \*\*\* **Dr. T.S. van der Werf, longarts-intensivist, Interne Kliniek, ICB Academisch Ziekenhuis Groningen Correspondentie: dr. W.T.A. van der Graaf**

Met toestemming overgenomen uit NTvG 1999;143(6):312-316

**LITERATUUR**

1. MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA. A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:93-122.
2. Clancey JK, Dodge OG, Lunn HF, Oduori ML. Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 1961;ii:951-4.
3. Morrow RH, Pike MC for the Uganda Buruli Group. BCG vaccination against *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). *Lancet* 1969;i:111-5.
4. Revill WDL, Pike MC, Morrow RH, Ateng J. A controlled trial of the treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection with clofazimine. *Lancet* 1973; i:873-7.
5. Ross BC, Johnson PD, Oppedisano F, Marino L, Sievers A, Stinear T, et al. Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Appl Environ Microbiol* 1997;63:4135-8.

6. Meyers WM. Mycobacterial infections of the skin. In:G.Seifert (ed.), *Tropical Pathology*. Springer-Verlag Heidelberg 1995:291-377.
7. Amofah G, Asamoah S, Afram-Gyening C. Effectiveness of excision of pre-ulcerative Buruli lesions in field stations in a rural district in Ghana. *Trop Doct* 1998;28:81-3.
8. Aguiar J, Stenou C. Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin: Prise en charge de 635 cas. *Med Trop* 1997;57:83-90.
9. Van der Werf TS, van der Graaf WTA, Groothuis DG, Knell AJ. *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:410-13.
10. Van der Werf TS, van der Graaf WTA. Buruli ulcer in West Africa. *Lancet* 1990;336:1440.
11. Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CR Jr, et al. Emerge of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 219-24.
12. Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three years review. *Am J Trop Med Hyg*, ter perse.
13. Brokken J. Een basiliek in het regenwoud. In *De moordenaar van Ouagadougou* pp 73-132. Uitg Contact, tweede druk 1994.

**WCS /S/E/R/V/I/C/E/**

**DE WCS BIBLIOTHEEK SERVICE.**

Doet u een opleiding, een onderzoek, een literatuurstudie, schrijft u een scriptie of houdt u binnenkort een voordracht over onderwerpen die te maken hebben met wondbehandeling, wondgenezing en dergelijke, dan kunt u gebruik maken van de WCS Bibliotheek Service.

U kunt uw verzoek schriftelijk indienen bij:

**DE WCS BIBLIOTHEEK SERVICE  
T.A.V. JANTJEN SPINDLER  
ANTWOORDNUMMER 10259  
2300 VB LEIDEN**

Er is erg veel informatie. Om die reden vragen wij u wel om uw verzoek goed te specificeren.