



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en
Sport



Botulisme Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: Neurotoxine *Clostridium botulinum* (grampositieve bacterie)

Incubatieperiode: Meestal 12 tot 72 uur na de maaltijd. Aerogeen korter

Besmettingsweg: Via voedsel, wondcontaminatie, darmkolonisatie (infantiel botulisme)

Besmettelijke periode: Niet van mens op mens overdraagbaar

Maatregelen: Bronopsporing bij meerdere gevallen

Symptomen: Acuut, koortsvrij beeld. Symmetrische, afdalende, slappe verlamming beginnend met bulbaire paralyse. Begint met multipele symmetrische hersenzenuwverlammingen

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie [Totstandkoming LCI-richtlijnen](#).

Versiebeheer

Wijzigingen:

- 26 maart 2024: in de paragraaf Maatregelen zijn de meldingscriteria voor infantiel botulisme aangepast naar alleen kinderen jonger dan 1 jaar, omdat vrijwel alle gevallen van infantiel botulisme optreden in kinderen jonger dan 1 jaar. Daarnaast is het symptoom 'voedselweigering' aangepast naar 'moeite met voedselinname', in lijn met de casusdefinitie van ECDC. Ook de paragraaf Ziekteverschijnselen is hierop aangepast.
- 15 januari 2024: de paragraaf Behandeling is geactualiseerd en aangevuld met informatie over antibiotische therapie en de behandeling van infantiel botulisme met antitoxine.
- 17 mei 2023: aanpassing hoofdstuk behandeling. Termijn van toediening van botulinumantitoxine na start van symptomen is gewijzigd. Het advies om sensitisatietesten te doen, is komen te vervallen.

Deze richtlijn is geupdatet onder leiding van Rob van Kessel, GGD Regio Utrecht. Vastgesteld LOI 4 juni 2019.

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- Bijlage 1 (Laboratoriumrichtlijn) is vervallen en de diagnostiekparagraaf is herzien (NVMM).

- Bijlage 2 (Public Health) is vervallen (dubbele informatie met de richtlijn en draaiboek Waterrecreatie en Infectieziekten).
- Er is een lijst toegevoegd over industriële en commerciële bronnen (op basis van publicaties over incidenten).
- De epidemiologische informatie is geactualiseerd.

Eerdere wijzigingen:

- Augustus 2011: Toegevoegd aan paragraaf 6.2: schildpadden moeten als mogelijke bron bij kinderen met infantiel botulisme in gedachten worden gehouden wanneer de tot nu toe bekende transmissieroutes geen bron opleveren.
- November 2008: Paragraaf 10 is aangepast conform de Wet publieke gezondheid.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Botulinumtoxine wordt voornamelijk geproduceerd door het *Clostridium (C.) botulinum*-complex. De species bestaat uit vier genetisch verschillende groepen, die op grond van hun gemeenschappelijke productie van botulinumtoxine bij elkaar zijn ingedeeld. Ook *Clostridium baratii* en *Clostridium butyricum* zijn in staat tot toxineproductie. *Clostridia* zijn obligaat anaerobe, grampositieve staven; ze zijn beweeglijk, vormen lipase en hebben subterminale sporen.

Aarde is de natuurlijke habitat. De sporen van *Clostridia* zijn zeer stabiel en kunnen hitte en koken overleven. De sporen produceren geen toxine, maar ontkiemen in anaerobe condities tot toxineproducerende vegetatieve vormen. Het toxine is hittelabel en wordt in 5 minuten geïnactiveerd bij temperaturen van minimaal 85°C. Binnen enkele dagen ondergaat het een natuurlijke inactivatie in oppervlaktewater en drinkwater. Het toxine wordt afgebroken door chloor.

Botulinumtoxine komt voor in zeven verschillende serotypen A t/m G, die kunnen dienen als epidemiologische markers. Type A-, B-, E- en F-toxine zijn geassocieerd met de etiologie van humaan botulisme. De toxines bestaan uit een zware en een lichte keten en hebben een moleculair gewicht van 150 kDalton. Het is een groep zeer potente toxines, met een LD50 in de orde van 1 ng/kg lichaamsgewicht (schatting door extrapolatie van studies in rhesusapen). Daarmee is dit een van de meest toxische substanties die bekend zijn.

Pathogenese

Botulisme komt door absorptie van botulinumtoxine via een slijmvliesoppervlak (long of darm) of via een wond in de circulatie. Wondbotulisme en infantiel botulisme zijn het gevolg van productie van het toxine door *C. botulinum* in een anaeroob wondmilieu, respectievelijk het lumen van de darm. Bij voedselgerelateerd botulisme daarentegen is er sprake van een primaire voedselvergiftiging door aanwezigheid van het toxine in het desbetreffende voedsel. Botulisme na inhalatie van het toxine is beschreven.

Het toxine bereikt via de bloedbaan de perifere cholinerge synaps, met name de neuromusculaire eindplaat, en bindt zich irreversibel aan de presynaptische membraan. Vervolgens verhindert het de formatie van het synaptische fusiecomplex. Het vrijkomen van acetylcholine is hierdoor onmogelijk. Receptoren op de spiercel worden niet gestimuleerd, wat resulteert in een slappe verlamming (parese) en een verstoorde signaaloverdracht in het

autonome zenuwstelsel. Het toxine passeert de bloed-liquorbarrière niet.

Het neurologische beeld van botulisme is in alle gevallen vrijwel gelijk. De snelheid van het ontstaan van de symptomen en de ernst ervan zijn afhankelijk van de hoeveelheid toxine opgenomen in de bloedbaan. Voor herstel is de vorming van nieuwe motoraxonen noodzakelijk. Dit proces kan weken tot maanden duren.

Incubatieperiode

De incubatieperiode is afhankelijk van de tijd waarin het toxine zijn doel (de perifere cholinerge synaps) bereikt. Na ingestie van het toxine kan dit variëren van 2 uur tot 8 dagen; meestal beginnen de symptomen 12 tot 72 uur na de maaltijd. Na inhalatie van toxine in aerosolvorm kan de incubatieperiode korter zijn.

Ziekteverschijnselen

Botulisme geeft een acuut, koortsvrij beeld. De symmetrische, afdalende, slappe verlamming begint altijd met een bulbaire paralyse, dat wil zeggen een dubbelzijdige uitval van de aangezichts- en keelmusculatuur. Er zijn geen gevoelsstoornissen.

Voor de diagnose botulisme is aanwezigheid van multipole symmetrische hersenzenuwverlammingen noodzakelijk. Belangrijke vroege symptomen zijn diplopie (dubbelzien), dysarthrie (spraakstoornis), dysphonie (stemstoornis) en dysphagie (slikstoornissen) (4 D's), zwakte van de aangezichtspieren, ptosis en verlies van de slikreflex. Dan volgen zwakte van de nek en armen en dysfunctie van de ademhalingsspieren en spieren van het onderlichaam. Er is geen gestoorde gevoels- of waarnemingszin. Autonome disfunctie (door gestoorde cholinerge transmissie) kan zich uiten in een droge mond, lichtstijve of verwijde pupillen, bradycardie en posturale hypotensie, paralytische ileus en blaasretentie.

Bewustzijnsverandering en andere centrale symptomen ten gevolge van de intoxicatie zelf zijn zeldzaam.

Verlamming van de ademhalingsspieren is de voornaamste doodsoorzaak. Bij een snel verloop kan ademhalingsverlamming het eerste symptoom zijn. Het sterftecijfer (sterfte ten gevolge van botulisme onder de personen die botulisme hebben) lag aanvankelijk erg hoog (40-50%), maar werd vanaf de jaren zeventig aanzienlijk gereduceerd door mechanische ventilatie, intensieve zorg en gebruik van antitoxine. De case fatality rate ligt nu rond de 5%.

Aspecifieke gastro-intestinale symptomen (buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree) kunnen aan de neurologische symptomatologie voorafgaan in het geval van voedselgerelateerd botulisme. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door contaminatie van het voedsel met andere bacteriële metabolieten.

Botulisme is een intoxicatie. Indien koorts optreedt, is dit een aanwijzing voor gelijktijdige wondinfectie of gastro-enteritis. In latere stadia moet gedacht worden aan infectie van de lagere luchtwegen door langdurige hypoventilatie of beademing.

Infantiel botulisme is geassocieerd met intestinale kolonisatie door *C. botulinum*, na ingestie van gecontamineerd voedsel (bijvoorbeeld honing). Bij infantiel botulisme komen niet de toxinen maar de sporen van de bacterie in de darmen terecht. Omdat de darmflora van kinderen tot één jaar oud nog niet volledig is ontwikkeld, kunnen de sporen ontkiemen, waardoor in de darmen

toxinen gevormd kunnen worden. Vrijwel alle gevallen van infantiel botulisme in de VS (99,8%) treden op in kinderen jonger dan 1 jaar, en 91,2% in de leeftijd tot 6 maanden (Feigin, 2004). Kinderen kunnen zich naast bovengenoemde symptomatologie presenteren met constipatie, moeite met voedselinname, hypotonie, hypersalivatie en huilen met een zwak, hoog geluid. Obstructie van de bovenste luchtwegen kan het eerste symptoom zijn.

Ademhalingsproblemen komen in circa 50% van de gevallen voor. Het beeld is progressief gedurende 1 à 2 weken en stabiliseert dan voor nog eens 2 à 3 weken voor herstel intreedt. Recidieven zijn beschreven.

Wondbotulisme komt slechts weinig voor. Hierbij wordt toxine geproduceerd door *C. botulinum* in een wond. Vooral bij verwondingen waarbij aarde in de wond is terechtgekomen, of besmette heroïne die onder de huid is gespoten ('skin popping') kan wondbotulisme optreden. De klinische verschijnselen zijn dezelfde als die bij botulisme ten gevolge van voedselvergiftiging.

Opzettelijke besmetting met botulinumtoxine (bijvoorbeeld in het kader van bioterrorisme) moet overwogen worden wanneer:

- er twee of meer gevallen gemeld worden van een acute afdalende verlamming waarbij eerst de hersenzenuwen zijn aangedaan en geen koorts of gevoelsverlies wordt beschreven;
- bij een eerste analyse van een epidemie gemeenschappelijke geografische factoren op de voorgrond treden, maar geen gemeenschappelijke voedselanamnese; botulisme door inhalatie van een toxineaerosol berust altijd op een opzettelijke, onnatuurlijke verspreiding; meerdere epidemieën zich gelijktijdig voordoen zonder dat een duidelijke gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kan worden;
- gevallen van botulisme zich voordoen met een ongebruikelijk toxineserotype (te weten type F, G of type E zonder associatie met vis of visproducten).

Botulisme kan soms zo mild verlopen dat medische hulp niet wordt gezocht. Bij anderen verloopt de ziekte binnen 24 uur dodelijk.

Natuurlijke immuniteit

Verworven immuniteit tegen het botulinumtoxine treedt niet snel op. Herhaalde episoden zijn beschreven. Vermoedelijk hangt dit samen met de lage LD50 en de snelle internalisatie van het toxine in de zenuwcellen. Beschermende immuniteit kan geïnduceerd worden in dieren en in mensen (zie Immunisatie) met behulp van toxoïd.

Reservoir

C. botulinum komt ubiquitair voor. De bacterie overleeft extreme omstandigheden door sporenvorming.

Onder gunstige condities (bijvoorbeeld aanhoudend hoge temperaturen) maakt botulisme in Nederland vooral slachtoffers onder vissen en watervogels.

Clostridium-sporen kunnen aanwezig zijn in heroïne en levensmiddelen (bijvoorbeeld honing, vis, rauwe groente en zelfgemaakt voedsel, maar ook commercieel geproduceerde voedingsmiddelen). Met name de associatie met honing als 'zoethoudertje' voor zuigelingen en infantiel botulisme is goed beschreven en ook in Nederland gerapporteerd.

Voorbeelden van commercieel geproduceerde voedingsmiddelen die de oorzaak zijn geweest van botulisme bij de mens:

- Gebakken aardappelen
- Saus van rode pepers
- Aardappelsalade
- Bamboespruiten
- Mascarpone
- Runderstoofpot (pot)
- Korma-saus
- Tonijn (blik)
- Paddenstoelen (blik)
- Hazelnootyoghurt
- Artisjokkenspread
- Geroosterde aubergine in olie
- Rauwe ham
- Fijngehakte knoflook in sojaolie
- Zalm (vacuümverpakt)
- Halal bereide worst
- Macrobiotisch voedsel (blik)
- Groentesoep (pot)
- Vis in tomatensaus (blik)
- Kaassaus (tube)
- Wortelsap
- Kaviaar

Besmettingsweg

Drie natuurlijk voorkomende besmettingswegen zijn beschreven.

- voedselgerelateerd botulisme: door ingestie van botulinumtoxine, meestal type A, B of E (visproducten);
- wondbotulisme: door productie van het toxine in wonden gecontamineerd met sporen, meestal type A of B. Bijzondere vermelding verdient de beschrijving van botulisme na subcutaan druggebruik ('skin popping' van heroïne) (Kal07);
- infantiel botulisme: door productie van toxine na kolonisatie van de darm door *C. botulinum* (meestal type A, B of F).

Een vierde infectieroute is via inhalatie van het botulinumtoxine. Naar aanleiding van studies in primaten wordt gedacht dat de mens na inhalatie ook bevattelijk is voor andere dan de gebruikelijke serotypen van het botulinumtoxine. Botulisme na inhalatie van het toxine werd eenmaal beschreven bij drie veterinaire medewerkers na het ruimen van kadavers van proefdieren waarvan de vacht was besproeid met type A-aerosol (Hol62). Aangezien botulinumtoxine relatief snel geïnactiveerd wordt bij opzettelijke contaminatie van voedsel en watervoorraden, zal men bij biologische oorlogsvoering of bioterreur het toxine bij voorkeur in aerosolen verspreiden.

Ten slotte zijn nog enkele gevallen van iatrogen botulisme in de Verenigde Staten beschreven, die optraden na overdosering of gebruik van ongeregistreerde botulinetoxine. In Nederland is botulinetoxine A (Botox®) geregistreerd voor therapeutische doeleinden als blefarospasme of cervicale dystonie (Che06, Cro07).

Besmettelijkheid

Transmissie van persoon tot persoon komt niet voor, van dier naar mens ook niet. Verhitting boven 85°C gedurende 5 minuten inactieveert het botulinumtoxine in gecontamineerd voedsel. De sporen kunnen in vlees, visconserven of eiwitrijke groenten in blik of glas de sterilisatie overleven en toxine produceren indien deze voedingsmiddelen boven 17°C worden bewaard, een laag zoutgehalte en een pH boven 4,6 hebben. Voedselbereiding in een snelkookpan (121°C, 20 minuten) doodt de sporen wel.

Besmettelijke periode

Niet van toepassing. Botulisme is niet overdraagbaar van mens op mens.

Diagnostiek

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Vastgesteld 15 oktober 2019.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Botulisme](#).

Microbiologische diagnostiek

De laboratoriumdiagnose van botulisme berust op het aantonen van botulinum neurotoxines (BoNT) in serum of feces van de patiënt. Daarnaast kan het aantonen van BoNT producerende anaeroob groeiende *Clostridium botulinum* (sporadisch *C. butyricum*, *C. baratii* en *C. argentinense*) in de feces, maaginhoud, wond, of in de cultuurvloeistof de diagnose ondersteunen.

Aantonen van botulinumneurotoxines

De initiële diagnose voor botulisme wordt gemaakt op basis van historie en bevindingen. Serum, feces en verdachte voedingsmiddelen zijn geschikt om te testen op aanwezigheid van BoNT. Voor het aantonen van toxines wordt een bioassay gebruikt. Eerst wordt het verdachte materiaal toegediend bij muizen. Bij karakteristieke botulismeverschijnselen bij de muizen wordt vervolgens een bevestigende bioassay (muisbeschermingstest) uitgevoerd waarbij eventueel aanwezige toxines geneutraliseerd worden met BoNT-specifieke antitoxine sera. Voor humaan onderzoek naar botulisme wordt diagnostisch materiaal onderzocht op de aanwezigheid van BoNT typen A, B, E en F. Bevestigende testen voor botulisme nemen enkele dagen in beslag, wat in geval van een sterke verdenking reden kan zijn om behandeling met botulinum antitoxine te starten voordat het laboratoriumonderzoek is afgerond.

Hieronder volgen de gevraagde hoeveelheden in te sturen onderzoeksmateriaal en nadere aanwijzingen voor het afnemen: omdat botulisme toxinen één van de krachtigste lethale toxines is, wordt geadviseerd het patiëntmateriaal in goed afgesloten transportsystemen te transporteren.

- Serum (geen bloed, geen anticoagulant): 20 ml, kinderen minimaal 2 ml. **Bloed af te nemen vóórdat antitoxine wordt toegediend!**
- Feces, maagaspiraats of braaksel: 10-50 gram.
- Geïsoleerde stam: in oorspronkelijk (vloeibaar) anaeroob kweekmedium of op een swab in een anaeroob verzendmedium.
- Voedselresten: zo mogelijk in hun originele aangebroken verpakking in een afgesloten plastic zak.

Bewaar de monsters bij 4°C of -20°C (het laatste heeft de voorkeur indien niet direct kan worden verstuurd) in afwachting van transport.

Aantonen van neurotoxineproducerende *Clostridia*

De aanwezigheid van BoNT producerende *C. botulinum* gebeurt door middel van realtime PCR gericht op toxine-genen van de bacterie. Voorafgaand aan de PCR-test wordt het aantal te detecteren BoNT producerende *Clostridia* (sporen of vegetatieve cellen) verhoogd door kweek in niet-selectief vloeibaar 'fortified egg meat' voedingsmedium onder anaerobe omstandigheden.

Serologische diagnostiek

Er zijn geen antistoftesten voor het aantonen van botulisme beschikbaar.

Typering voor bron- en contactonderzoek

Voor bronopsporing kunnen verdachte voedingsmiddelen worden ingestuurd voor directe detectie van botulinum neurotoxines middels de bioassay en/of aanwezigheid van neurotoxine producerende bacteriën.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Grotere epidemische verheffingen zijn geassocieerd met restaurants, individuele of enkele gevallen worden doorgaans gerelateerd aan thuis ingemaakt voedsel. Intraveneuze druggebruikers zijn een risicogroep voor wondbotulisme.

Het pathogenetische model voor infantiel botulisme wordt bij volwassenen bij uitzondering aangetroffen in geval van afwijkende darmflora ten gevolge van anatomische abnormaliteiten, functionele afwijkingen of antibioticagebruik.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Voedselgerelateerd botulisme heeft een slechtere prognose naarmate de concentratie en hoeveelheid van gevormde toxine in het voedsel hoger is. Bij voedselgerelateerd botulisme heeft de indexcasus van een epidemie een slechtere prognose door vertraging in de diagnose en behandeling; het sterftepercentage is circa 25%. Bij latere gevallen ligt dit rond de 5%. Ook onder de leeftijdscategorie zestigplus geldt een hoger sterftepercentage. Bij zwangeren, immuno-incompetenten en kleine kinderen is geen verhoogde kans op een ernstig beloop.



Werkgerelateerde risicogroepen

Het risico op werkgerelateerde infectie is klein. In de periode van 2011-2015 zijn geen gevallen van beroepsmatig opgelopen botulisme gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) en in het systeem voor meldingsplichtige infectieziekten (Osiris).

Risicogroepen op het oplopen van botulisme zijn ruimers van (besmette) kadavers, (zoetwater)duikers (bijvoorbeeld brandweer), medewerkers werkzaam in de waterrecreatie en vissers.

Preventiemaatregelen bestaan met name uit het toepassen van algemene hygiënemaatregelen en het afplakken van wonden.

C. Botulinum heeft pathogeniteitsklasse 2. Laboratoriummedewerkers nemen maatregelen op BSL-2 niveau bij gericht onderzoek naar *C. Botulinum*.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Humaan botulisme is een zeldzame aandoening.

Het ECDC rapporteerde in 2007 171 gevallen van botulisme vastgesteld in 28 Europese landen. Zes landen meldden 10 gevallen of meer: Roemenië, Polen, Italië, Groot-Brittannië, Frankrijk en Portugal. Roemenië kende de hoogste incidentie met 0,14 per 100,000 inwoners (ECDC 2009).

In een systematische review (Fleck-Derderian 2018) van uitbraken van botulisme veroorzaakt door voedsel werden over de periode 1920-2014 in totaal 197 uitbraken gevonden waarbij in totaal 1367 personen waren betrokken. In 70% van de uitbraken ging het om een puntbron. Thuis ingemaakt voedsel was de oorzaak bij meer dan 80% van de uitbraken. Het betrokken type toxine als volgt: type A 34%, type B 16%, type E 17%, type F 1%, niet bepaald of niet gerapporteerd 34%. Uitbraken werden gerapporteerd uit 27 landen; 70% betrof uitbraken uit de VS en Canada. Alleen artikelen in het Engels werden in deze studie geïnccludeerd.

Als bron voor voedselgerelateerde botulismeclusters zijn beschreven: groene olijven (Italië), kip-enchilada (Frankrijk), witvis (Frankrijk). Daarnaast meldde Turkije champignons, çaksir en suzme-yoghurt als bron. Deze clusters zijn veroorzaakt door *C. botulinum* serogroep A en B, met uitzondering van het cluster veroorzaakt door de witvis, dit betrof type E. Type E wordt meestal veroorzaakt door consumptie van rauwe visproducten, zoals in Canada en Alaska is beschreven. Ook de witvis die het Franse cluster veroorzaakte kwam oorspronkelijk uit Canada. In de Verenigde Staten worden jaarlijks gemiddeld 145 gevallen gemeld, waarvan 15% voedselgerelateerd, 65% infantiel botulisme en 20% wondbotulisme (voornamelijk veroorzaakt door 'zwarte teer' heroïne). De voedselgerelateerde gevallen betreffen regelmatig kleine clusters van twee of meer personen, veroorzaakt door thuis ingemaakt voedsel als tofu, maar ook restaurantgerelateerde clusters komen voor.

Wondbotulisme als belangrijke oorzaak van botulisme deed zich afgelopen jaren in onder ander Groot-Brittannië, Ierland en Duitsland voor.

In Ierland en in het Verenigd Koninkrijk waren in 2011 en 2010 jonge patiëntjes met infantiel botulisme veroorzaakt door een *Clostridium butyricum* toxineproducerend type E. Bij brononderzoek werd bij de Ierse patiënt uit 2011 het toxine gevonden in het tankwater van de zoetwaterschildpad van de familie. Daarnaast is het toxine ook gevonden in een geopende voedselcontainer van de schildpadden, echter niet in een gesloten verpakking. Hoewel noch bij het Britse kind, noch bij de in het gezin gehouden schildpadden monsters zijn genomen, wordt verondersteld dat dit kind ook via de schildpadden, hun water of hun voedsel is besmet.

Schildpadden als mogelijke bron bij kinderen met infantiel botulisme is een opmerkelijke bevinding die in gedachten gehouden moet worden wanneer de tot nu toe bekende transmissieroutes geen bron opleveren.

Voorkomen in Nederland

In Nederland werd botulisme in 1985 een meldingsplichtige ziekte. In 1987 werd een eerste geval van voedselgerelateerd botulisme gerapporteerd. Daarna werden er lange tijd geen gevallen van humaan botulisme gerapporteerd. In de periode 2000 – 2016 zijn er 20 meldingen van botulisme gedaan, waaronder een cluster van 7 personen in 2008.

Jaar	Bron			Type toxine			
	N	Voedsel	Wond	Infantiel	A	B	E
2000	3	1		2		2	
2001	2	1	1				
2002	1	1					
2003	1	1				1	
2006	1			1		1	
2007	1	1				1	
2008	7	7				4	
2012	2			2	1	1	
2016	2					1	1

Tabel 1: Voorkomen en bron van botulisme in Nederland 2000 - 2016.
Bron: RIVM 2018, Epidemiologie en surveillance van Infectieziekten.

In 2000 waren er twee meldingen van infantiel botulisme (type B-toxine, geassocieerd met honing) en in 2001 één geval van wondbotulisme (geassocieerd met intraveneus druggebruik of spuitabces). Van de overige zes solitaire gevallen was bij 3 personen de waarschijnlijke bron geconserveerde levensmiddelen (uit Polen tweemaal en uit Servië éénmaal). In 2008 deed zich een cluster van botulismegevallen voor onder deelnemers van een mini-cruise in Turkije. Acht van de negen opvarenden ontwikkelden klachten tijdens de cruise; vijf personen werden met antitoxine behandeld en bij vier werd de diagnose door middel van kweek van *C. botulinum* type B in de feces bevestigd. Voedselanamneses onder de patiënten toonden lokaal verwerkte zwarte olijven als meest verdachte bron aan, maar dit kon niet worden bevestigd door microbiologisch onderzoek (Boe09, Swa10). In 2012 waren er twee meldingen van infantiel botulisme bij zuigelingen van 2 en 4 maanden oud, waarvan er ten minste één naast de borstvoeding honing had gekregen. In 2016 kreeg een 81-jarige vrouw botulisme na consumptie van zelf gewekte groente. De vrouw beschikte niet over een koelkast. Een tweede patiënt in 2016 betrof een Poolse man die ziek werd na het nuttigen van uit Polen afkomstig voedsel waaronder ingemaakt varkensvet met spek, kippaté, Mexicaanse saus en oplossoep.

Preventie

Immunisatie

Natuurlijke immuniteit tegen botulinumtoxine komt niet of nauwelijks voor. Er zijn (nog) geen geregistreerde vaccins beschikbaar. In de Verenigde Staten is decennialang het pentavalent toxoid vaccin A t/m E (gefabriceerd door Michigan Department of Public Health) als Investigational New Drug onder toezicht van het CDC gebruikt voor bescherming van risicogroepen als laboratoriummedewerkers die met *C. botulinum* werken. Sinds november 2011 stelt het CDC dit vaccin niet langer beschikbaar op grond van afname van de werkzaamheid en de kans op (lokale) entreacties.

In Japan is een quadrivalent (ABEF) toxoid vaccin in ontwikkeling, dat nog slechts op kleine schaal op mensen is onderzocht. (Smi09) Ook wordt gekeken naar recombinant vaccins. De vaccins blijken een hoge graad van bescherming te bieden in muizen. Studies naar de werkzaamheid van vaccins tegen humaan botulisme zijn om ethische, epidemiologische en praktische redenen moeilijk uit te voeren.

Algemene preventieve maatregelen

Ten aanzien van voedselgerelateerd botulisme:

- Alle voedsel kan als mogelijke bron voor botulisme dienen (voorwaarden: anaerobe omstandigheden en pH > 4.5). Adequate hygiëne in bereidings- en inmaakprocessen, gevalideerde sterilisatiemethoden en koeltechnieken zullen contaminatie van voedsel voorkomen. Het toevoegen van natriumnitriet aan vleesproducten is oorspronkelijk bedoeld om groei van *Clostridium* (en dus botulisme) te voorkomen en dus niet alleen om kleurbehoud van het vlees te bewerkstelligen. Het grootste risico vormen zelfgemaakte of -gefermenteerde producten.

Ten aanzien van wondbotulisme:

- Een goede wondverzorging is essentieel om vorming van een anaeroob milieu en contaminatie van de wond tegen te gaan. Wondbotulisme is de enige vorm waarbij het gebruik van antibiotica (in combinatie met chirurgisch wondtoilet) geïndiceerd is.
- Ten aanzien van infantiel botulisme: vanwege de beschreven relatie tussen consumptie van honing en infantiel botulisme wordt geadviseerd aan kinderen in het eerste levensjaar geen honing te geven. Bij verdenking op infantiel botulisme moet het gebruik van antibiotica (met name aminoglycosiden en tetracyclinen) vermeden worden.

In geval van een botulisme-uitbraak onder (water-)dieren dient de visserij en handel gewezen te worden op de mogelijkheid van visbotulisme (type E). Het ruimen van de kadavers dient volgens de geldende richtlijnen te geschieden, waarbij huidcontact vermeden moet worden. Indien botulinumtoxine type B of E wordt geconstateerd dient een algeheel zwemverbod uit te gaan (zie [Draaiboek Waterrecreatie en Infectieziekten](#)).

In het geval van opzettelijke besmetting, zoals bij een bioterroristische aanslag (zie [bijlage 1](#)), worden naar alle waarschijnlijkheid grote hoeveelheden botulinumtoxine verspreid. Theoretisch kan dit via contaminatie van water, voedsel of via verspreiding van aerosolen met toxine.

Primaire preventie is gericht op het vermijden van contact met botulinumtoxine. Indien personen blootgesteld zijn aan aerogeen toxine, dienen gecontamineerde kleding en bezittingen in gesloten plastic zakken opgeslagen te worden tot ze met water en zeep gewassen kunnen worden. De personen moeten zich douchen en grondig wassen met water en zeep. Zij dienen gedurende 5 dagen geobserveerd te worden op de ontwikkeling van symptomen. Hulpverlenend personeel dient barrièrekleding te dragen bij het betreden van het risicogebied (handschoenen, overal en FFP2-ademhalingsbeschermingsmaskers).

Desinfectie

Conform de standaardmethoden in de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#), met inachtneming van de uitzonderingen beschreven bij [Desinfectie in de richtlijn Clostridium difficile](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Botulisme is een meldingsplichtige ziekte, groep C. Laboratorium en arts melden een geval van botulisme binnen 1 werkdag aan de [GGD](#). De GGD meldt binnen 24 uur anoniem conform de Wet publieke gezondheid aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Elk persoon met ten minste 1 van de volgende klinische vormen:

Voedselgerelateerde- en wondbotulisme

Ten minste 1 van de volgende 2 symptomen:

- bilaterale craniale zenuwbeschadiging (bijvoorbeeld diplopie, onscherp zicht, dysfagie, bulbaire paralyse);
- perifere symmetrische verlamming;

in combinatie met:

- het aantonen van het botulinumtoxine in serum of feces, of
- het aantonen van *C. botulinum* in de wond (wondbotulisme), of
- recent (< 2 weken) gemeenschappelijk gebruik van voedsel met een persoon bij wie de ziekte in het laboratorium is bevestigd.

Infantiel botulisme

Elk kind jonger dan 1 jaar met ten minste 1 van de volgende 6 symptomen:

- constipatie
- lethargie
- moeite met voedselinname
- ptose
- dysfagie
- algemene spierzwakte

in combinatie met:

- het aantonen van het toxine in serum of feces of
- aantonen van *C. botulinum* in feces.



Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het NCvB, www.beroepsziekten.nl. Wering van werk is niet van toepassing, omdat botulisme niet van mens tot mens overdraagbaar is.

Inschakelen van andere instanties

- In geval van voedselgerelateerd botulisme, neem contact op met de [Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit](http://www.nvwa.nl) (NVWA, tel. 0900 - 0388).
- In geval van besmetting via drinkwater, neem contact op met de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT is 24 uur per dag te bereiken op tel. 088-489 00 00).
- In geval van het aantreffen van dode dieren neem contact op met uw gemeente of waterschap (zie ook [Draaiboek Waterrecreatie en Infectieziekten](http://www.draaiboekwaterrecreatieeninfectieziekten.nl)). Er zijn goede afspraken tussen deze twee overheden over het verwijderen van de kadavers: de gemeente verwijdert dode vissen en vogels die worden aangetroffen in parken, op particuliere terreinen en op de waterkant, het waterschap verwijdert de dode vissen en vogels drijvend op het water.
- Voor een lijst van alle waterschappen in Nederland (met adressen en telefoonnummers) zie <http://www.waterschappen.nl>.
- Voor diagnostiek: neem contact op met [Wageningen Bioveterinary Research](http://www.wageningenbiovet.nl) (tel. 0320-238238 of 06-65072134).
- Voor vragen over antitoxine: neem contact op met LCI (tel. 088-689 70 00, 24/7).

Bronopsporing

Bronopsporing vindt altijd plaats en is extra van belang als er sprake is van een explosie. Men spreekt van een explosie als 2 of meer personen die hetzelfde voedsel of water hebben genuttigd, binnen dezelfde incubatietijd ziek worden. Het is dan van belang om voedsel-/waterresten te bewaren. De monsters dienen ter bevestiging naar het referentielaboratorium gestuurd te worden (zie diagnostiek).

Bij wondbotulisme onder drugsverslaafden zal LCI in contact treden met het Trimbos-instituut voor bronopsporing en contactwaarschuwing.

Contactonderzoek

Gezien het feit dat transmissie van persoon tot persoon geen rol van betekenis speelt, is contactonderzoek niet geïndiceerd.

Andere personen die mogelijk aan dezelfde bron zijn blootgesteld moeten wel worden opgespoord.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Er bestaat geen noodzaak tot quarantaine of barrièreverpleging. Antibioticaprofylaxe is niet nodig. Passieve immunisatie is slechts aangewezen als onderdeel van de behandeling.

Actieve immunisatie heeft geen functie als bescherming van de bevolking in het algemeen. Voor laboratoriumpersoneel of andere hoogrisicogroepen (militairen) kan volgens de literatuur vaccinatie overwogen worden. Vaccins zijn echter niet verkrijgbaar in Nederland.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Niet van toepassing.

Behandeling

Verlamming ten gevolge van botulisme kan weken tot maanden persisteren. Gedurende die periode kan intensive care-behandeling met mechanische beademing en ondersteunend vocht- en voedingsbeleid, evenals behandeling van complicaties (decubitus, ondervoeding, pneumonie, urosepsis, diepe veneuze trombose en depressie) noodzakelijk zijn.

Antibiotica

Hoewel antibiotica soms nodig zijn voor het behandelen van infectieuze complicaties (Barash 2018), zijn ze – behalve in combinatie met chirurgisch wondtoilet bij wondbotulisme – niet geïndiceerd voor de behandeling van botulisme. In het geval van voedselgerelateerd botulisme is er sprake van inname van de toxines (niet de bacterie), en helpen antibiotica niet. Bij (vermoedelijke) gevallen van botulisme zijn antibiotica daarnaast geassocieerd met een verslechtering van het ziektebeeld en wordt het gebruik dus veelal afgeraden. De nadelige effecten van antibiotische therapie berusten op twee mechanismen: lysis van de bacteriecellen en versterking van het toxisch effect.

Er bestaan theoretische zorgen dat cellysis bij penicillines en cefalosporines en chelatie van calcium bij tetracyclines tot een hogere toxine-load in de darmen leiden (Barash 2018, Rao

2021). Voor metronidazol geldt dit mogelijk niet: in vitro leidde dit middel niet tot een toename van de toxineproductie (Yutani 2021). Enkele dierstudies en case reports van personen met infantiel botulisme wijzen erop dat aminoglycosiden door het blokkeren van de neuromusculaire overgang het toxisch effect versterken (Barash 2018, L'Hommedieu 1979, Santos 1981). Binnen de groep aminoglycosiden bestaan verschillen in deze neuromusculaire blokkerende activiteit (Paradelis 1980). Clindamycine had in een studie met een spierverslapper (rocuronium) een synergistisch effect met aminoglycosiden op de neuromusculaire blokkade door het vermogen van clindamycine om de acetylcholine-afgifte te blokkeren (Lee 2013). De CDC-richtlijn adviseert antibiotische middelen alleen toe te dienen aan patiënten met botulisme na zorgvuldige overweging en met passende monitoring (Rao 2021).

Antitoxine

Voedselgerelateerd botulisme

Bij voedselgerelateerd botulisme kan botulinumantitoxine (tegen ten minste serotype A, B en E) een belangrijke rol spelen bij de behandeling vroeg in het beloop van de ziekte. De beslissing om te behandelen met antitoxine moet dan ook gemaakt worden op basis van de klinische diagnose. Botulinumantitoxine is een product op basis van paardenserum en kan dus hypersensitiviteitsreacties waaronder anafylaxie geven. Voorheen was het advies om eerst sensitisatietesten te doen; bij het huidige product (BAT van Emergent BioSolutions) is dat niet het geval, maar wordt geadviseerd om BAT in een setting te geven waar hypersensitiviteitsreacties snel en adequaat behandeld kunnen worden. Dit zal doorgaans een ziekenhuis zijn. Bij vroegtijdige behandeling met botulinumantitoxine is dit in staat het circulerende toxine te neutraliseren, waardoor binding aan de neuromusculaire overgang voorkomen wordt, maar het verbetert niet de reeds bestaande paralyse. Het antitoxine heeft een halfwaardetijd van 5 tot 8 dagen. De effectiviteit van het toedienen van het botulinumantitoxine is het grootst wanneer dit binnen 48 uur na start van symptomen wordt toegediend (Yu et al., Rao et al., O'Horo et al.). Botulinumtoxine kan gedurende meerdere dagen blijven circuleren, maar meestal niet langer dan 7 dagen (Woodruff et al.). Echter, patiënten bij wie de symptomen van verlamming verder verergeren, kunnen worden behandeld met botulinumantitoxine ongeacht de ziekteduur, omdat toename van symptomen van verlamming een indicatie kan zijn dat er nog toxine circuleert. Bij patiënten bij wie de symptomen van verlamming niet verder verergeren, is toediening van het botulinumantitoxine na meer dan 7 dagen zeer waarschijnlijk niet zinvol.

Uit dierexperimenten blijkt dat na blootstelling aan een aerosol, botulinumantitoxine eveneens zeer effectief kan zijn mits toegediend voordat de klinische verschijnselen optreden. Het is noodzakelijk om te overleggen met de dienstdoende arts van LCI over de beschikbaarheid en het vrijgeven van antitoxine (tel:088-689 70 00, 24 uur per dag bereikbaar).

Infantiel botulisme

In 2003 is in de Verenigde Staten (VS) humaan botuline antitoxine (BIG-IV, ook bekend onder de merknaam BabyBIG[®]) goedgekeurd voor de behandeling van infantiel botulisme veroorzaakt door *C. botulinum* serotype A of type B toxinen (FDA 2021). In een gerandomiseerde klinische trial (RCT) verkortte BabyBIG[®] de gemiddelde ziekenhuisduur bij kinderen met infantiel botulisme van 5,7 weken naar 2,6 weken (Arnon 2006). Op basis van deze studie wordt toediening van BabyBIG[®] zinvol geacht binnen 7 dagen na opname in het ziekenhuis. BabyBIG[®] is niet verkrijgbaar in Nederland (alleen te bestellen in de VS) en zeer kostbaar. Botulinumantitoxine op basis van paardenserum maakt bij infantiel botulisme niet standaard deel uit van de behandeling, vanwege de zorgen over anafylaxie en de mogelijkheid dat kinderen een

levenslange overgevoeligheid voor paardenantistoffen ontwikkelen (zie ook de [bijsluiter](#)): 9% van de volwassenen ontwikkelt overgevoeligheid tijdens de behandeling (Black 1980, Moneim 2018). Antitoxine verkregen uit paardenserum is echter minder duur en beter beschikbaar en wordt soms toch gebruikt bij de behandeling van infantiel botulisme (Moneim 2018, Vanella de Cuetos 2011). Er zijn geen RCT's uitgevoerd waarin beide behandelingen worden vergeleken (Chalk 2019). Behandeling van ernstige ziekte met eventueel overlijden vergt een klinische afweging van de noodzaak van behandeling, de kans op het ontwikkelen van overgevoeligheid, en mogelijke behandelvertraging door de importprocedure van BabyBIG[®] – indien dat bekostigd kan worden.

Historie

Botulisme is een voedselvergiftiging, veroorzaakt door het thermolabele neurotoxine van *Clostridium botulinum*. De naam botulisme komt van *botulus* (Latijn), dat 'worst' betekent. In 1820 beschreef Justinus Kerner (een Duitse arts) het verband tussen de consumptie van worst en 230 patiënten met een verlammende ziekte. In 1897 werd *Clostridium botulinum* beschreven door Van Ermengem, die tevens aantoonde dat het micro-organisme een toxine produceerde dat een 'zwakte' in dieren induceert.

Literatuur

- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059-1070.
- Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006;354(5):462-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051926>.
- Atlas RM. The medical threat of biological weapons. *Crit Rev Microbiol*. 1998; 24: 157-168.
- Aureli P, Franciosa G, Fenicia L. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21:866-868.
- Barash JR, Castles JB, 3rd, Arnon SS. Antimicrobial Susceptibility of 260 *Clostridium botulinum* Type A, B, Ba, and Bf Strains and a Neurotoxicogenic *Clostridium baratii* Type F Strain Isolated from California Infant Botulism Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12). <https://doi.org/10.1128/aac.01594-18>.
- Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. *Am J Med*. 1980;69(4):567-70. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90469-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90469-6).
- Bleck TP. *Clostridium botulinum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4 ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1995: Chapter 235, 2178-2182.
- Boer MG de, Thiel SW van et al. Disease outbreak of botulism food poisoning on a mini cruise. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153(16):760-764.
- Byrne MP, Smith LA. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochemie* 2000; 82: 955-966.
- Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/ (July 24th 2010).
- Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):Cd008123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008123.pub4>.
- Chertow DS, Tan ET et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006;296(20):2476-2479.
- Crowner BE, Brunstrom JE et al. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin a injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(5):310-313.
- Dijk GW van, Vos PE, Eurelings M, Jansen GH en Gijn J. van. Volledig verlamd of hersendood? *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2513-16.

- ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-2009-2007-data>).
- Erbguth FJ. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998;351:1820.
- FDA. BabyBIG 2021. Beschikbaar via: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/babybig>. Geraadpleegd op 19 oktober 2023.
- Feigin RD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*: Saunders; 2004.
- Fleck-Derderian S, Shankar M, Rao AK, Chatham-Stephens K, Adjei S, Sobel J, Meltzer MI, Meaney-Delman D, Pillai SK. The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017 Dec 27;66(suppl_1):S73-S81. doi: 10.1093/cid/cix846.
- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama* 1997;278:399-411.
- Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. *Emerg.Infect.Dis*. 1998;4:488-492.
- Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999;283:1279-282.
- Holzer VE. Botulismus durch inhalation. *Med Klin* 1962; 41: 1735-40.
- L'Hommedieu C, Stough R, Brown L, Kettrick R, Polin R. Potentiation of neuromuscular weakness in infant botulism by aminoglycosides. *J Pediatr*. 1979;95(6):1065-70. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80314-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80314-5).
- Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA. Preventing the use of biological weapons: improving response should prevention fail. *Clin.Infect.Dis*. 2000;30:926-929.
- Kalka-Moll WM, Aurbach U et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007;13(6):942-943.
- Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin.Microbiol.Rev*. 2000;13:602-614.
- Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin.Microbiol.Rev*. 2001;14:64-381.
- Kortepeter M, Christopher G, et al. *usaMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook*. Fort Detrick, Maryland, usa: usaMRIID, 2001.
- Lee JH, Lee S-I, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol*. 2013;64(2):143-51. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.2.143>.
- Levy SB. Microbial threats and the global society. *Emerg.Infect.Dis*. 1996; 2: 62-63.
- Moneim J. Question 1: In infant botulism, is equine-derived botulinum antitoxin (EqBA) an effective alternative therapy to human-derived botulinum immune globulin (BIG)? *Arch Dis Child*. 2018;103(9):907-9. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315498>.
- O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, et al. Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923-2016. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl_1):S43-S56. doi: 10.1093/cid/cix815.
- Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1980;2(1):45-51.
- Pavlin JA. Epidemiology of bioterrorism. *Emerg.Infect.Dis*. 1999;5:528-530.
- Postma TJ, Hazenberg GJ, Driessen JJM et al. Een patient met botulisme veroorzaakt door *Clostridium botulinum* type B. *Ned. Tijdsch.Geneesk*. 1989;133(43):2137-40.
- Phls cdsc. [Botulism, interim guidelines for action in the event of a deliberate release](#). bot1.1. 1. cdsc. 1.
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
- Ready T. Bioterrorism threat becomes reality. *Nat.Med*. 2001;7:1167.
- Reddy V et al. Infant botulism- New York city, 2001-2002. *mmwr* 2003;52:21-24.
- Santos JI, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of *Clostridium botulinum* toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics*. 1981;68(1):50-4.

- Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, Swerdlow DL. Botulism surveillance and emergency response. A public health strategy for a global challenge. *Jama* 1997;278: 433-435.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann.Intern.Med.* 1998;129:221-228.
- Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. *Textbook of Military Medicine.* (3). 1997. Washington DC, Office of the Surgeon General at TMM publications, Borden Institute, Walter Reed ArmyMedical Center. TMM Series. Part I, warfare, weaponry and the casualty, chapters 30 and 33.
- Smith L A. Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine* 2009;27 Suppl 4:D33-39.
- Spencer RC, Lightfoot NF. Preparedness and response to bioterrorism. *J.Infect.* 2001;43:104-110.
- Swaan CM, Ouwerkerk IM van et al. Cluster of botulism among Dutch tourists in Turkey, June 2008. *Euro Surveill* 2010;15(14).
- Tiessen JJ. Infantiel botulisme bij een zuigeling in de regio Zuidoost-Drenthe. *Infectieziekten Bulletin* 13e jaargang(nummer 06), 225. 2000. CVI/cie.
- Thomasse J, Arends JP, Heide PA van der, et al. 3 zuigelingen met obstipatie en hypotonie: infantiel botulisme. *Ned. Tijdsch. Geneesk.* 2005;149(15):826-31.
- Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI, Sartori OJ, Piovano ML, Lúquez C, de Jong LI. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(11):1845-9. <https://doi.org/10.1128/cvi.05261-11>.
- Wolters BA. Een patiëntje met infantiel botulisme. *Infectieziekten Bulletin* 11e jaargang(nummer 10), 189-192.1998. CVI/cie.
- Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG, Hutwagner LC, Hatheway CL. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis.* 1992;166(6):1281-6. doi: 10.1093/infdis/166.6.1281.
- Yu et al: Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin . *Clin Infect Dis* 2017 Dec 27;66(suppl_1):S57-S64.doi: 10.1093/cid/cix816.
- Yutani M, Matsumura T, Fujinaga Y. Effects of antibiotics on the viability of and toxin production by *Clostridium botulinum*. *Microbiol Immunol.* 2021;65(10):432-7. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12928>.