



Virale hemorrhagische koorts - krim- congokoorts Richtlijn



Samenvatting

Verwekker: *Bunyaviridae*

Besmettingsweg: Tekenbeten. Contact met weefsels en lichaamsvloeistoffen van besmette mensen en dieren: via intacte huid en slijmvliezen en oraal.

Incubatietijd: 1-13 dagen (meestal 4 dagen).

Besmettelijke periode: Gedurende de gehele ziekteperiode

Maatregelen: Brononderzoek op indicatie. Contactonderzoek. Strikte isolatie. Beschermende kleding. Profylaxe.

Symptomen: Deel asymptomatisch of mild. Acut, ernstig ziektebeeld. Koorts, myalgie en malaise. Braken, hoofdpijn, sufheid, buikpijn, diarree, icterus, hepatomegalie, splenomegalie, artralgie, lymfadenopathie, keelpijn en hoesten. Petechiën, ecchymosen, epistaxis, hematemesis en melena

Versiebeheer

Vastgesteld en goedgekeurd Gezondheidsraad: december 2007

Wijzigingen:

- Juli 2017: bijlage 1, ziekenhuizen die in aanmerking komen voor verwijzing, is vervallen.
- Oktober 2011: de meldingsplicht is gewijzigd: virale hemorrhagische koortsen zijn met ingang van 1 oktober 2011 in groep A ingedeeld.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De familie der Bunyaviridae bestaat uit vijf genera: Bunyavirus, Nairovirus, Hantavirus, Phlebovirus en Tospovirus. Krim-congovirus vormt één van de zeven species binnen het genus Nairovirus. Het virus wordt, zoals de meeste andere Bunyavirussen, overgedragen door een geleedpotige vector: teken die behoren tot het genus Hyalomma en andere tekensoorten binnen de familie der Ixodidae. De viruspartikels hebben een diameter van 80-120 nm. Het genoom bestaat uit drie negatief gepolariseerde RNA-segmenten. Nieuwe virionen verlaten de cel door afsplitsing van het celmembran of door opname in het golgicomplex, gevolgd door exocytose. Via beide routes wordt een envelop verkregen. Verlies van deze envelop leidt tot inactivatie van het virus (Schm01, Nich01).

Pathogenese

Infectie met krim-congovirus leidt bij de mens, in tegenstelling tot andere vertebraten, over het algemeen tot een ernstig ziektebeeld. Na lokale virusreplicatie vindt verspreiding van het virus plaats via bloed- en lymfebanen. Vooral mononucleaire fagocyten, endotheelcellen en hepatocyten vormen een doelwit. In de lever vindt op grote schaal replicatie plaats, wat gepaard

gaat met leverschade variërend van focale tot algehele necrose. Ook in andere weefsels en organen ontstaan oedeem, necrose en bloedingen, waarbij een relatief geringe ontstekingsreactie aanwezig is.

Trombocytopenie en het verbruik van fibrinogeen ontstaan vaak in een vroeg stadium van de ziekte en wijzen op het ontstaan van diffuse intravasale stolling. Leukocytopenie is in veel gevallen eveneens aanwezig, vaak gepaard gaand met het optreden van co-infecties.

Bij een aanzienlijk deel van de patiënten leidt de infectie tot het ontstaan van algeheel orgaanfalen en shock (Joub85, Swan89, Burt97, Nich01, Atha03).

Incubatieperiode

De incubatieperiode bedraagt 1 tot 13 dagen. Meestal 4 dagen (WHO01, Whit04).

Ziekteverschijnselen

Uit serologisch onderzoek moet worden geconcludeerd dat asymptomatische of milde infecties met krim-congovirus regelmatig voorkomen (Khan97). De meeste infecties leiden echter tot een acuut, ernstig ziektebeeld. De ziekte presenteert zich in de regel met koorts, myalgie en malaise. Daarnaast worden symptomen zoals braken, hoofdpijn, sufheid, buikpijn, diarree, icterus, hepatomegalie, splenomegalie, artralgie, lymfadenopathie, keelpijn en hoesten vaak gerapporteerd. Hemorragische symptomen, zoals petechiën, ecchymosen, epistaxis, hematemesis en melena, worden bij 50 tot 95% van de patiënten beschreven. Deze symptomen ontstaan vaak in een vroeg stadium van de ziekte (Ergo04, Baki05, Shei05).

Leukopenie en trombocytopenie ontstaan eveneens vaak in het beginstadium van de ziekte. Trombocytopenie, verlenging van de stollingstijd en verhoging van de hoeveelheid fibrinedegradatieproducten zijn frequent aanwezig en weerspiegelen het proces van diffuse intravasale stolling, dat vaak optreedt (Nich01, Swan89).

Het gemiddelde sterftepercentage is 30-50%. De acute fase van de ziekte duurt over het algemeen 2 tot 3 weken. Gedurende de convalescentieperiode worden vaak restverschijnselen zoals polyneuropathie, hoofdpijn, verminderde visus en gehoorverlies gerapporteerd. Deze symptomen herstellen vaak op langere termijn (Whit04).

Natuurlijke immuniteit

Zowel IgM als IgG zijn na 7 tot 9 dagen aantoonbaar. Infecties met een letaal beloop vormen hierop in de regel een uitzondering. In deze gevallen wordt vaak geen significante antistofproductie waargenomen. Gedurende de 2e of 3e week van de ziekte bereiken de IgM-titers een maximum, waarna deze vervolgens in de loop van ongeveer 4 maanden dalen tot onder de detectiewaarde. De IgG-titers kunnen nog geruime tijd stijgen en zijn tot jaren na de infectie aantoonbaar. Neutraliserende antistoffen worden over het algemeen slechts in beperkte hoeveelheden aangemaakt (Shep89).

Reservoir

Meerdere tekensoorten uit de familie der *Ixodida* dienen als vector, en in veel gevallen tevens als reservoir voor het krim-congovirus. Met name het genus *Hyalomma* speelt een grote rol. Besmetting van teken vindt plaats wanneer teken zich voeden met bloed van viremische dieren.

Het virus persisteert bij veel van deze teken gedurende de verschillende levensfasen: larven en

nimfen blijven besmettelijk tot in de volwassen levensfase (Dohm96, Char04). Bij enkele tekensorten wordt het virus tijdens de paring overgedragen van mannelijke op vrouwelijke teken (Gonz92). Binnen ten minste twee tekensorten, Hyalomma en Dermacentor, kan krim-congovirus via de verticale route worden overgedragen: het virus werd geïsoleerd uit eicellen en nuchter nageslacht (Wils91, Whit04). Bij onderzoek van besmette Hyalomma truncatum-teken werd aangetoond dat het virus vooral in de speekselklieren en geslachtsorganen repliceert (Dick92).

Dierlijk reservoir

Een groot aantal diersoorten, variërend van egels en hazen tot runderen en paarden, wordt in endemische gebieden regelmatig besmet met krim-congovirus. Infectie leidt in de regel niet of nauwelijks tot symptomen. Hoewel Hyalomma-teken frequent parasiteren op vogels, blijken vogels over het algemeen niet gevoelig te zijn voor infectie. Zowel in veldstudies als in experimenten waarbij vogels met het virus werden geïnoculeerd, werden slechts sporadisch infecties vastgesteld (Whit04). Struisvogels (*Struthio camelus*) zijn echter wel gevoelig. Subcutane inoculatie van struisvogels met het virus leidt tot infectie waarna het virus tot enkele dagen na inoculatie kan worden geïsoleerd uit bloed en weefsels (Swan98). Op verschillende Zuid-Afrikaanse boerderijen waar struisvogels worden gefokt voor de vleesindustrie werd bij ongeveer een kwart van deze dieren antistoffen tegen het virus aangetroffen (Shep87).

Besmettingsweg

- Besmettingsbron
- Porte d'entrée

Besmettingsbron

Infecties worden over het algemeen opgelopen via tekenbeten. Contact met weefsels en lichaamsvloeistoffen van besmette mensen en dieren leidt eveneens vaak tot infecties (Nich01, Whit04, Char04).

Op grond van epidemiologische studies wordt geconcludeerd dat aerogene transmissie tijdens het natuurlijk beloop van de ziekte zelden plaats vindt. Onder omstandigheden waarbij aerosolen ontstaan, zoals bij bepaalde medische procedures en bij bewerkingen van materiaal in het laboratorium, is het gevaar van aerogene transmissie echter zeer reëel (CDC05).

Porte d'entrée

Transcutane besmetting, zoals bij een tekenbeet plaatsvindt, leidt over het algemeen tot infectie. Overdracht van het virus via intacte huid en slijmvliezen komt eveneens vaak voor. Infecties kunnen bijvoorbeeld ontstaan na het tussen de vingers pletten van teken, slachten van vee of drinken van ongepasteuriseerde melk. Huidcontact met besmette patiëntmateriaal, zoals bloed en braaksel, leidt eveneens vaak tot besmetting (Alta98, Char04, Harx05).

Besmettelijke periode

- Incubatieperiode
- Acute fase
- Convalescentieperiode

Incubatieperiode

Gedurende de incubatieperiode komt transmissie van krim-congovirus zelden voor (CDC05).

Acute fase

De patiënt is gedurende de gehele periode van ziekte besmettelijk (CDC05).

Convalescentieperiode

Gedurende enige tijd na het doormaken van de ziekte blijft de patiënt potentieel besmettelijk. Zo kan krim-congovirus tot meer dan 14 dagen na aanvang van de ziekte uit bloed worden geïsoleerd (Burt98).

Besmettelijkheid

In de late fase van de ziekte, vooral wanneer er hemorragische symptomen aanwezig zijn, is de besmettelijkheid het grootst (Whit04, CDC05). Nosocomiale transmissie van krim-congo-hemorragische koorts is veelvuldig gerapporteerd (Burn80, Eede85, Fish95, Papa02a, Atha03, Smeg04, Nabe04, Harx05). Daarnaast zijn er enkele laboratoriumbesmettingen gerapporteerd (Whit04). Bloed-bloedcontact leidt in meer dan 30% van de gevallen tot infectie. Andere vormen van contact met infectieus bloed leiden in ongeveer 10% van de gevallen tot infectie (Wal85). Uit besmet bloed dat bij 4°C wordt bewaard, kan tot na 10 dagen virus worden geïsoleerd (Char04).

Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Krim-congovirus](#) en [Diagnostisch Vademecum hemorragische koorts](#).

Microbiologische diagnostiek van virale hemorragische koorts

Diagnostiek van virale hemorragische koorts wordt verricht door middel van antigeen-, antistof- en/of genoomdetectie. In Nederland wordt deze diagnostiek enkel uitgevoerd in het [WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses Erasmus MC](#), Afdeling Virologie, Rotterdam. Vooraankondiging en overleg over het type materiaal, de verpakking en de wijze van transport zijn noodzakelijk.

Diagnostiek naar arenavirusinfectie is mogelijk door middel van keeluitstrijk (PCR), neusuitstrijk (PCR), sputum (PCR), serum (serologie, PCR), feces (PCR) en urine (PCR).

Adres en telefoonnummer:

WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses
Erasmus MC, Afdeling Virologie
Wytemaweg 80
3015 CN, Rotterdam
Tel: 010-7033431

Buiten kantooruren kunt u de dienstdoende viroloog bereiken via 010-7040704.

Overige microbiologische diagnostiek

Diagnostiek naar overige ernstige infectieziekten, zoals malaria tropica en bacteriële infecties, dient onmiddellijk, maar onder bioveiligheidsniveau 3, plaats te vinden. Virusisolatie is enkel geoorloofd onder bioveiligheidsniveau 4 (Viss02).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Tot de risicogroep voor virale hemorragische koorts behoren personen met koorts (lichaamstemperatuur >38° C) die in een periode van 21 dagen hieraan voorafgaand mogelijk zijn blootgesteld aan besmetting: men heeft verbleven in een gebied waar één of meerdere van deze virussen endemisch zijn (zie [Verspreiding in de wereld](#)) of men heeft anderszins mogelijk

contact gehad met lichaamsmaterialen, -vloeistoffen of aerosolen van personen of dieren die waarschijnlijk besmet zijn met een van deze virussen (zie [Besmettingsweg](#)) (CDC05, Viss02).

Wanneer een persoon voldoet aan de hierboven beschreven criteria, dienen isolatiemaatregelen te worden genomen (zie [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#)). Men wordt tevens verzocht om een vooraankondiging te doen aan de GGD.

Krim-congo-hemorragische koorts wordt binnen de endemische gebieden regelmatig gezien bij herders, veehouders, slagers, veeartsen en militairen (Nich01, Whit04, Char04, Izad04).

Verhoogde kans op ernstig beloop

Tussen de verschillende leeftijdscategorieën bestaan geen grote verschillen wat betreft gerapporteerde sterfte. Krim-congokoorts wordt zelden bij jonge kinderen gezien. De sterftepercentages zijn bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk (Nabe04).

Verhoogd risico bij zwangerschap

Infectie met krim-congovirus leidt in veel gevallen tot spontane abortus (Alti81). Of zwangerschap is gerelateerd aan een hogere kans op maternale sterfte is onbekend.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Het verspreidingsgebied van krim-congokoorts omvat grote delen van Azië en Afrika. Verschillende Europese landen behoren eveneens tot het natuurlijk verspreidingsgebied: Bulgarije, Griekenland, Turkije, Albanië, Servië, Bosnië, Kroatië en delen van Rusland (Vese91, Dros02, Papa02b, Papa04, Char04, Harx05).

De incidentie van de ziekte is wisselend per regio. Zo leek gedurende lange tijd krim-congokoorts in Turkije zelden voor te komen; sinds enige jaren wordt de ziekte er echter frequent gezien (Baki05).

Zie tevens http://www.who.int/csr/disease/crimean_congoHF/en/.

Voorkomen in Nederland

Behoudens twee importgevallen van [Lassakoorts](#) hebben zich in Nederland voor zover bekend geen andere gevallen van virale hemorragische koorts, zoals infectie met krim-congovirus, voorgedaan (Swaa02, Veld02).

Preventie

Immunisatie

- Actieve immunisatie
- Passieve immunisatie

Actieve immunisatie

In Oost-Europa en Rusland bestaat ervaring met het gebruik van een formaline-geïnactiveerd vaccin. Zo wordt medisch en militair personeel dat werkzaam is in endemische gebieden in Bulgarije sinds 1974 gevaccineerd. Gedurende twintig jaar voorafgaand aan invoering van dit vaccinatieprogramma bedroeg het totaal aantal gerapporteerde geïnfecteerde personen in dit land 1.105. Van 1975 tot 1996 werd een aanzienlijk kleiner aantal ziektegevallen waargenomen: 279 patiënten. Onder het gevaccineerde militaire personeel werd geen enkel geval van ziekte

gezien (Whit04, Papa04).

Passieve immunisatie

Toediening van humaan convalescentieserum en van paarden afkomstig immuunserum ter behandeling van krim-congo-hemorragische koorts is sporadisch toegepast. Het is onbekend of deze behandeling gunstige effecten heeft (Whit04).

Algemene preventieve maatregelen

Algemene primaire preventie bestaat uit het vermijden van tekenbeten of contact met lichaamsvloeistoffen en -materialen van mogelijk besmette mensen en dieren (Nich01, Whit04).

Zie tevens [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#).

Desinfectie

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Tijdens het uitvoeren van werkzaamheden waarbij men mogelijk in contact komt met infectieus materiaal, dient men beschermende kleding en handschoenen te dragen.

Maatregelen

Meldingsplicht

Virale hemorragische koorts is een meldingsplichtige ziekte groep A.

Dit houdt in dat reeds bij het vermoeden van de ziekte dit terstond gemeld moet worden aan de [GGD](#). De GGD meldt telefonisch binnen 24 uur anoniem conform de Wet publieke gezondheid aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Een persoon met ten minste 1 van de volgende 2 symptomen:

- koorts;
- bloedingen die kunnen leiden tot multi-orgaan falen;

EN

- aantonen van het specifieke virus of aantonen van virusspecifiek antigeen met behulp van ELISA of antistoffen;

of

- minder dan 3 weken geleden nauw contact heeft gehad met een persoon bij wie de infectie is vastgesteld.

Inschakelen van andere instanties

Men wordt verzocht om ook bij het vermoeden van virale hemorragische koorts contact op te nemen met de LCI (030-2747000) of de GGD.

Bronopsporing

Wanneer zich meerdere gevallen van virale hemorragische koorts voordoen binnen een kort tijdsbestek of wanneer deze ziekte wordt gezien bij een persoon die niet in een periode van 21

dagen hieraan voorafgaand in een van de endemische gebieden heeft verbleven, dient bronopsporing te worden verricht (CDC01).

Contactonderzoek

Er wordt contactonderzoek verricht door het betreffende ziekenhuis en de GGD. Alle personen die via de beschreven routes (zie [Besmettingsweg](#)) contact hadden met de patiënt dienen te worden aangemerkt als contacten. Contacten dienen te worden geïnventariseerd vanaf de eerste ziektedag van de patiënt.

Het is raadzaam reeds bij een verdenking van virale hemorrhagische koorts een contactlijst aan te leggen met laag- en hoogerisicocontacten.

Risicostatificatie vindt als volgt plaats (Swaa01, Crow02):

Incidenteel contact

Personen die zich in dezelfde ruimte hebben bevonden als de patiënt, maar geen direct contact hebben gehad. Voor deze personen zijn geen aanvullende maatregelen van kracht.

Laag risico

Huisgenoten die geen direct contact hebben gehad met infectieus materiaal, medisch personeel dat geen direct contact heeft gehad met infectieus materiaal of zich hierbij door middel van maatregelen adequaat heeft beschermd, vliegtuigpassagiers die in de onmiddellijke nabijheid van de patiënt hebben verbleven, etc. Gedurende een periode van 3 weken dienen deze personen tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Indien een temperatuur >38C wordt gemeten, dient men contact op te nemen met een hiertoe aangestelde afdeling ten behoeve van verdere evaluatie.

Hoog risico

Personen die direct contact hebben gehad met mogelijk besmet materiaal. Ook deze personen dienen gedurende een periode van 3 weken tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Deze personen dienen daarnaast dagelijks contact te onderhouden met de betrokken GGD of ziekenhuishygiënist. Er dient individuele evaluatie plaats te vinden door een internist-infectioloog ten aanzien van toediening van ribavirine als postexpositieprofylaxe.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De volgende richtlijnen zijn van kracht wanneer een patiënt wordt verdacht van virale hemorrhagische koorts of wanneer deze ziekte is gediagnosticeerd:

- WIP-richtlijn [Virale hemorrhagische koorts](#);
- WIP-richtlijn [Strikte isolatie](#);
- LCHV-richtlijn [Ambulancediensten](#).

Beschermende kleding

- wegwerpoverall;
- mondneusmasker type FFP-2;
- oogbescherming;
- handschoenen;
- schoenbescherming;
- waterdichte schort.

Aanvullende maatregelen

Wanneer een patiënt ten gevolge van virale hemorrhagische koorts komt te overlijden dient men contact op te nemen met de regionale inspecteur voor de gezondheidszorg, 070-3405979 of 06-57544811.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Op geleide van de besmettelijkheid van de patiënt kan wering van werk, school of kinderdagverblijf, ook na herstel van de ziekte, overwogen worden.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Wanneer een persoon mogelijk contact heeft gehad met infectieus materiaal, zoals omschreven in paragraaf [Besmettingsweg](#), dient men de volgende procedure te volgen (CDC05);

- onmiddellijk reinigen van het betreffende lichaamsoppervlak:
 - huid: wassen met ruime hoeveelheden water en zeep; hierbij moet worden voorkomen dat andere lichaamsdelen, met name conjunctivae en mucosa, met het spoelwater in contact komen;
 - mucosa en conjunctivae: spoelen met ruime hoeveelheden water of oogspoelvloeistof. Bij het spoelen van een oog moet worden voorkomen dat het andere oog met het spoelwater in contact komt.
- applicatie van een desinfectans wanneer dit mogelijk is;
- patiënt wordt met spoed verwezen naar een internist-infectioloog. Profylactische behandeling met ribavirine dient te worden overwogen.

Behandeling

Op grond van algemene consensus wordt ribavirine geadviseerd voor de behandeling van krim-congo-hemorrhagische koorts (Boss04, Ergo04, Smeg04, Fish95, CDC88). De werkzaamheid van dit middel is in vitro en in proefdiermodellen aangetoond (Tign93, Watt89).

Gestandaardiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van ribavirine ontbreekt. In een patiëntenpopulatie die werd behandeld met ribavirine (orale toediening) werd echter een relatief lage sterfte van 11% gerapporteerd (Mard03). Gunstige ervaringen met het gebruik van dit middel werden eveneens beschreven in verschillende casusrapportages (Fish95, Papa02a, Tang03).

Historie

In 1944-1945 vond er op de Krim een uitbraak van hemorrhagische koorts plaats. Meer dan tweehonderd landarbeiders en Sovjetsoldaten die betrokken waren bij het binnenhalen van de oogst werden getroffen door de ziekte (Chum47). Enkele jaren later werd het vermoeden bevestigd dat deze ziekte wordt veroorzaakt door een virus dat door teken wordt overgedragen. Inoculatie van proefpersonen met een suspensie van Hyalomma-teken leidde, ondanks het toedienen van antibiotica, tot eenzelfde ziektebeeld.

In 1967 kon het virus worden geïsoleerd uit klinisch materiaal van een patiënt. Eind jaren 60 bleek dit isolaat serologisch identiek te zijn aan een virus dat ruim tien jaar daarvoor was geïsoleerd bij een kind met koorts in Belgisch Congo. Deze observatie leidde tot het bijeenvoegen van de verschillende voorheen voor deze isolaten gehanteerde namen. krim-congokoorts is een ernstig ziektebeeld, waarbij een sterfte van 30 tot 50% wordt gezien. Het virus wordt geclassificeerd onder bioveiligheidsniveau 4 (Whit04).

Literatuur

- Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi N, Khan AJ, Mirza S, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Tropical Medicine and International Health* 1998;3:878-82.
- Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:284-287.
- Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, Tantawi H, Al-Moslih M, Al-Janabi N, et al. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ* 1981;59:85-90.
- Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *Journal of Medical Microbiology* 2005;54:385-389.
- Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *JAMA*. 2002;287:2391-2405.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, et al. BICHAT guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Eurosurveillance* 2004;9:1-8.
- Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:941-7.
- Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:839-46.
- Burt FJ, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R. The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Journal of Virological Methods* 1998;70:129-137.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 1988;37:1-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001;50:893-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for managing patients with suspected viral hemorrhagic fever in U.S. hospitals. May 19, 2005. Geraadpleegd 10-11-2005.
- Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, et al. Tick-borne diseases of human interest in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10:1040-55.
- Chumakov MP. A new virus disease – Crimean hemorrhagic fever. *Nov Med*. 1947;4:9-11. (Russisch- Engelse vertaling: NAMRU3-T189)
- Colebunders R, Van Esbroeck M, Moreau M, Borchert M. Imported viral haemorrhagic fever with a potential for person-to-person transmission: review and recommendations for initial management of a suspected case in Belgium. *Acta Clin Belg* 2002;57:233-40.
- College voor zorgverzekeraars. Diagnostisch Kompas. Geraadpleegd 04-11-2005.
- Crowcroft NS. Management of Lassa fever in European countries. *Eurosurveillance* 2002;7:50-52.
- Dickson DL, Turell MJ. Replication and tissue tropisms of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in experimentally infected adult *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1992;29:767-73.
- Dohm DJ, Logan TM, Linthicum KJ, Rossi CA, Turell MJ. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Hyalomma impeltatum* (Acari: Ixodidae) after experimental infection. *J Med Entomol* 1996;33:848-51.
- Drosten C, Minnak D, Emmerich P, Schmitz H, Reinicke T. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:1122-1123.

- Eede PJ van, Joubert JR, BW van de, King JB, Kock A de, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J* 1985;68:711-7.
- Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. The characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:285-89.
- Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean-Congo haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *The Lancet*. 1995;346:472-75.
- Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Faye O, Wilson ML. Sexual and transovarial transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol* 1992;143:23-8.
- Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A case of nosocomial transmission. *Infection* 2005;4:295-96.
- Izadi S, Naieni KH, Madjzadeh SR, Nadim A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *International Journal of Infectious Diseases* 2004;8:299-306.
- Jahrling PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Filoviruses and arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, et al., editors. *Manual of clinical microbiology*. Achtste editie. Washington DC: ASM Press 2003: 1570-1582.
- Joubert JR King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J* 1985;68:722-8.
- Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, Noor AM, Shurie HH, Shalabi AG, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:519-525.
- Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *CID* 2003;36:1613-1618.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, et al. *Praktijkrichtlijn: Verzending en vervoer van biologische materialen bestemd voor humane of dierlijke diagnostiek*. 2005.
- Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IOM, Niang M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10:2143-2149.
- Nichol ST. Bunyaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Vierde editie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1603-1633.
- Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerging Infectious Diseases* 2002a;8:852-854.
- Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002b;21:603-606.
- Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10:1465-1467.
- Schmaljohn CS, Hooper JW. Bunyaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Vierde editie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1581-1602.
- Sheikh AS, Sheikh AA, Sheikh NS, Shan RU, Asif M, Afridi F, et al. Bi-annual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF): a five-year experience. *Int J Infect Dis* 2005;9:37-42.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:1004-7.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:S801-6.
- Smego RA, Sarwari AR, Siddiqui AR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Prevention and

control limitations in a resource-poor country. *CID* 2004;38:1731-1735.

- Swaan CM, Veldkamp PJ, Broek PJ van den, Wijnands S. Contactonderzoek bij een patiënt met Lassakoorts. *Infect Bull* 2001;12:223-7.
- Swaan CM, Broek PJ van den, Wijnands S, Steenbergen JE van. Management of viral hemorrhagic fever in the Netherlands. *Eurosurveillance* 2002;7:48-50.
- Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;4:S794-800.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 1998;121:427-432.
- Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Tianshy D, Han L, et al. A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2003;10:489-491.
- Tignor GH, Hanham C. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Research* 1993;22:309-325.
- Veldkamp PJ, Schippers EF. Een man met fatale Lassa-koorts na een verblijf in Sierra Leone. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2201-2203.
- Vesenjaj-Hirjan J, Punda-Polic V, Dobe M. Geographical distribution of arboviruses in Yugoslavia. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991;35:129-40.
- Visser LG, Schippers EF, Swaan CM, Broek PJ van den. Hoe te handelen bij een patiënt met aanwijzingen voor een besmettelijke virale hemorrhagische koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2183-2188.
- Wal BW van de, Joubert JR, Eeden PJ van, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985;68:729-32.
- Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:581-5.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Strikte isolatie. Januari 2001a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Aërogene isolatie. Januari 2001b.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Hygiënische maatregelen bij virale hemorrhagische koortsen. Maart 2004a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Infectiepreventie ten behoeve van de ambulancesector. April 2004b.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 2004;145-160.
- Wilson ML, Gonzalez JP, Cornet JP, Camicas JL. Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. 1991;142:395-404.
- World Health Organization (WHO). [Crimean-Congo haemorrhagic fever](#). Fact sheet no. 208. Revised November 2001. Geraadpleegd 03-01-2006.