



Chikungunya Richtlijn

CHIKV



Samenvatting

Verwekker: Alphavirus

Besmettingsweg: Beet van besmette mug, de gelekoortsmug (*Aedes aegypti*) en de Aziatische tijgermug (*Aedes albopictus*).

Incubatietijd: 1-12 (gemiddeld 3-7) dagen

Besmettelijke periode: Tijdens korte viremische periode is mens besmettelijk voor mug.

Maatregelen: Meldingsplicht groep C alleen voor Caribisch Nederland. In Caribisch NL muggenbestrijding.

Symptomen: Hoge koorts, ernstige gewrichtspijn, hoofdpijn, spierpijn, huiduitslag, oogaandoeningen. Gewrichtspijn kan lang aanhouden.

Versiebeheer

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van Edwin Slok, LCI. Goedkeuring LOI 23 augustus 2015.

Wijzigingen:

- 16 maart 2016: Diagnostiek toegevoegd.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Enkelstrengs RNA-virus, behorend tot het genus Alphavirus, Familie Togaviridae. Het virus behoort tot de Semliki Forest Virus groep waartoe ook andere alphavirussen behoren. Er bestaan drie genotypen:

- West-Afrikaanse type;
- Oost-Zuid-Centraal Afrikaanse (inclusief aangrenzende Indische Oceaan) type;
- Aziatische type.

Pathogenese

Het virus wordt bij de mens overgebracht door een beet van een mug behorend tot het geslacht *Aedes* (*Stegomyia*), waarbij *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (gelekoorts mug) en *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Aziatische tijgermug), die ook dengue overbrengen en gedurende de dag steken de voornaamste vectoren zijn. Na een beet vermenigvuldigt het virus zich in de fibroblasten van de huid, en verspreidt zich dan via de bloedbaan naar het epitheel, endotheel, fibroblasten van lever, spieren, gewrichten, de milt en hersenen [4,5].

Incubatieperiode

De incubatieperiode is 1 tot 12 dagen met een gemiddelde van 3-7 dagen [13].

Ziekteverschijnselen

Het percentage asymptomatischen in de literatuur verschilt per regio en in de tijd [1]. 3%-28% van de volwassenen met antilichamen tegen CHKV bleek asymptomatisch [7-9]. Kinderen zijn mogelijk vaker asymptomatisch [9].

Er is geen sprake van een duidelijke prodromale fase. De acute fase van de ziekte (3-10 dagen) wordt gekenmerkt door:

- een acuut begin met hoge koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (76-100%);
- ernstige gewrichtspijnen (71-100%);
- hoofdpijn (17-74%);
- spierpijn (46-72%);
- rugpijn (34-50%);
- misselijkheid (50-69%);
- braken (4-59%);
- maculo-papulaire huiduitslag (28-77%);
- poly-arthritis (12-32%);
- diverse oogaandoeningen [10] waaronder conjunctivitis (3-56%) [1].

De koorts duurt een aantal dagen tot 1 week en kan intermitterend of continu aanwezig zijn.

De artralgie is vaak bilateraal en symmetrisch en betreft vaak meerdere gewrichten. Vingers, polsen, enkels, ellebogen, tenen en knieën worden het meest frequent aangedaan. Gewrichten die al door andere ziekten zijn aangedaan blijken ontvankelijk. De gewrichtspijn kan soms maanden tot jaren aanhouden [11,12]. Het percentage patiënten met chronische gewrichtsklachten varieert in de literatuur per regio en in de tijd, zonder dat hier een duidelijke verklaring voor is gevonden. Zo bedroeg deze in Zuid-Afrika 12-18% en 49% in India en in La Réunion na 15 maanden 57% en na 2 jaar 47% [1].

De huiduitslag ontstaat gewoonlijk 2-5 dagen na het begin van de koorts en is maculopapulair, strekt zich meestal uit over de romp en extremiteiten, maar kan ook de handpalmen, de voetzolen en gezicht beslaan. De huiduitslag kan zich ook presenteren als een diffuse roodheid die wegdrukbaar is. Bij kinderen komen juist vesiculobuleuze blaasjes vaak voor.

Bij kinderen staan de huidafwijkingen meer op de voorgrond dan de artralgieën. Deze kunnen variëren, van maculeus, papuleus of urticarieel exantheem tot bullae. De combinatie van verscheidene dermatologische manifestaties tezamen met de acuut ontstane hoge koorts heeft bij kinderen een grotere positief voorspellende waarde voor de aanwezigheid van chikungunya dan de combinatie van koorts en artralgieën alleen. Toch heeft de standaardtrias koorts, gewrichtspijnen en huiduitslag voor de diagnose 'chikungunya' bij kinderen maar een specificiteit en positief voorspellende waarde van respectievelijk 71% en 83% [13].

Bij de meerderheid van de patiënten verdwijnen de symptomen binnen 1 tot 3 weken. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten kunnen gedurende maanden volgend op de acute ziekte terugkerende reumatologische symptomen optreden zoals poly-artralgie, poly-arthritis en tenosynovitis.

In deze chronische fase wordt bij 30-40% van de patiënten gewrichtspijn ervaren [14]. Deze gewrichtspijn is het ergste in de morgen, neemt af na rustig bewegen, en neemt toe na het maken van plotse bewegingen. Enkels, polsen en de kleine gewrichten van de hand zijn het meest frequent aangedaan. Grotere gewrichten als knie, schouder of ruggenwervels kunnen ook betrokken zijn. Een migrerende poly-artritis met uitstraling wordt gezien in 70% van de gevallen met een dergelijk chronisch beloop.

In tegenstelling tot dengue worden bij chikungunya symptomen en complicaties als neutropenie, trombocytopenie, hemorrhagie, shock en sterfte relatief weinig gezien [15].

De case fatality rate is ongeveer 0,1% [5].

Natuurlijke immuniteit

Aangenomen wordt dat eenmaal blootgesteld aan CHIKV, personen een langdurige bescherming tegen een re-infectie opbouwen. Er worden geen re-infecties met andere genotypen gezien [1].

Reservoir

De mens is het primaire reservoir gedurende epidemische periodes. Buiten de epidemische perioden zijn er aanwijzingen dat andere gewervelden zoals niet-humane primaten, vogels en enkele kleinere zoogdieren mogelijk als reservoir op kunnen treden.

Chikungunya komt in Afrika voor in een enzoötische cyclus. In de westerse wereld speelt dit geen rol van betekenis in de transmissie.

Besmettingsweg

Indirect: Via de steek van een mug behorend tot het geslacht Aedes (Stegomyia), waarbij Aedes (Stegomyia) aegypti (gelekoortsmug) en Aedes (Stegomyia) albopictus (Aziatische tijgermug), die ook dengue overbrengen en gedurende de dag steken de voornaamste vectoren zijn. Mogelijk lokaal ook nog andere Aedes-soorten (Afrika, ook van belang voor sylvatische cyclus in oerwoud-regio).

Direct: Via moeder naar foetus, mogelijk transplacentair (enkele casussen), maar zeker mogelijk tijdens de bevalling. De meeste infecties met het chikungunyavirus tijdens de zwangerschap resulteren niet in een transmissie. Echter, spontane abortus is in een aantal gevallen gemeld. Er zijn geen aanwijzingen voor transmissie via moedermelk [19].

Besmettelijke periode

Patiënten zijn besmettelijk voor de mug gedurende de viremische fase (8 à 9 dagen) van de ziekte van de patiënt [20].

Besmettelijkheid

Besmetting van mens op mens, behoudens verticale transmissie (4.2), is niet beschreven, theoretisch mogelijk middels bloedtransfusie. Voor de praktijk gezien [korte viremie](#) minder waarschijnlijk.

Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Chikungunya](#).

Microbiologische diagnostiek

Afhankelijk van de reisbestemming dient aan CHIKV gedacht te worden.

Differentiaaldiagnostisch moet, afhankelijk van de reisbestemming, gedacht worden aan onder andere dengue, malaria, andere alphavirusinfecties, sommige flavivirusinfecties, postinfectieuze artritis en reumatologische aandoeningen.

Chikungunya en dengue zijn klinisch vaak lastig van elkaar te onderscheiden. Bij beide ziektebeelden kan koorts optreden, hoofdpijn, pijn achter de ogen, gewrichtspijn, spierpijn en moeheid. Een ernstig klinisch beloop past meer bij dengue, omdat dengue neutropenie, trombocytopenie, hemorragie en shock (en soms sterfte) kan veroorzaken.

De keuze van de diagnostische test of combinatie van testen wordt bepaald door de timing van de monsterafname ten opzichte van de eerste ziektedag en de hoeveelheid aanwezig monster (serum/plasma/CSF).

Directe diagnostiek

CHIKV veroorzaakt een hoge viremie, doorgaans 4-6 dagen na start symptomen (range 3-12 dagen). Daarom is PCR op serum van waarde naast serologie indien het bloedmonster ? 12 dagen na het verschijnen van symptomen is afgenomen.

De PCR-diagnostiek wordt aangeboden door het WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses, Erasmus MC en door het RIVM. In Nederland wordt geen kweek of Ag-detectie uitgevoerd in de routinediagnostiek.

Indirecte diagnostiek

Serologisch onderzoek naar CHIKV omvat antistofbepalingen voor IgM en IgG.

IgM wordt meestal tussen dag 2-7 positief en blijft vaak gedurende 3-4 maanden positief. In uitzonderlijke gevallen blijft de IgM 2 jaar positief. IgG is meestal na 5-6 dagen aantoonbaar en blijft jarenlang positief. Bij neurologische verschijnselen kan de IgM in liquor sneller aanwezig zijn dan in het serum.

De prestaties van de commercieel beschikbare CHIKV-serologie hebben een sensitiviteit tussen 85%-90% voor IgM en IgG. Bij een laag-positief of negatief resultaat kan een tweede serummonster nodig zijn.

Er is geen serologische kruisreactiviteit met dengue. Serologische kruisreacties kunnen wel optreden met andere, overigens vrij zeldzame, alphavirussen, met name voor IgM binnen dezelfde serogroep zoals met mayaravirus (Zuid-Amerika), o'nyongnyongvirus (Oost- en Centraal-Afrika) en rossrivervirus (Oceanië). Kruisreactiviteit met deze virussen is zwak met uitzondering van o'nyongnyongvirus dat uitsluitend in Oost- en Centraal-Afrika voorkomt. Voor reizigers binnen Europa dient sindbisvirus in de differentiaaldiagnose opgenomen te worden. Kruisreactiviteit met sindbisvirus is zeer zwak.

Typering voor bron-en contactonderzoek

Genotypering is niet aangewezen voor de routinediagnostiek.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Inwoners van en reizigers naar gebieden waar chikungunya voorkomt.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Neonaten: De grootste kans op verticale transmissie, ongeveer 50%, is tijdens de materno-foetale uitwisseling tijdens de geboorte [1].

De neonaten zijn asymptomatisch bij de geboorte maar krijgen daarna koorts, pijn, huiduitslag en perifeer oedeem. Ook kunnen er neurologische complicaties optreden als meningo-encefalitis, witte stofschaaf, hersenoedeem of een intracraniale bloeding, hemorrhagische symptomen en hartziekten.

Ouderen: Ouderen (>65 jaar) overlijden relatief vaker of presenteren zich met een ernstiger klinisch beeld. Het is onduidelijk waarom, mogelijk door meer onderliggende ziekten of een minder effectieve immuun respons [16].

Personen met co-morbiditeit, bijvoorbeeld met reumatische of traumatische gewrichtsklachten, lijken kwetsbaarder te zijn om chronische gewrichtsklachten te ontwikkelen na een CHIKV-infectie, mogelijk door een disbalans tussen het RANKL (receptor activator of nuclear factor β ligand) en OPG (osteoprotegerin) [17,18].

Onderliggende medische aandoening: Personen met een onderliggende medische aandoening als hypertensie, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten hebben een verhoogde kans op een ernstig beloop.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Chikungunya heeft waarschijnlijk al eeuwen in een enzoötische cyclus gecirculeerd in Afrika. Eind 19e eeuw is de ziekte via scheepvaartroutes geïntroduceerd in Azië waar het virus in de jaren '50 van de 20-ste eeuw voor het eerst werd geïsoleerd. In 2004 deed zich een nieuwe epidemie voor in Oost-Afrika welke zich snel heeft verspreid naar landen in en rondom de Indische Oceaan (Comoren, Réunion, India, Maleisië) waar het grote epidemieën heeft veroorzaakt, en naar Europa (Italië, 2007) met wereldwijd bijna 6 miljoen gevallen. In Europa is ook lokale transmissie beschreven in Italië (2007) en (Zuid)-Frankrijk (2011).

Eind 2013 is de ziekte geïntroduceerd in de Caribische regio (Saint Martin) waarna het virus zich in hoog tempo heeft verspreid over Centraal- en Zuid-Amerika evenals over het zuidelijk deel van Noord-Amerika met na 1 jaar ruim een miljoen slachtoffers [17,19]. Er is ook autochtone transmissie beschreven op alle eilanden binnen het Koninkrijk behoudens Saba met vele duizenden slachtoffers [21,22].

In Europa, inclusief Nederland is in 2014 zeer regelmatig infectie aangetoond in reizigers [19]. Introductie in regio's waar *Ae. albopictus* is gevestigd blijft een reële dreiging.

Dit gevaar lijkt toegenomen door de voortgaande wereldwijde verspreiding van de vectoren, toegenomen toerisme en de schijnbaar verbeterde capaciteit van CHIKV om hoge viremie (108-1012 virus/ml. bloed) te produceren en het bestaan van nieuwe mutanten welke met name transmissie door de ook in subtropische regio's voorkomende *Aedes albopictus* lijkt te faciliteren.

Voorkomen in Nederland

In Europees (of continentaal) Nederland zijn er tot nu toe alleen importgevallen bekend [23]. Doordat *Aedes albopictus* zich hier niet heeft gevestigd, lijkt het risico voor lokale transmissie vooralsnog zeer beperkt.

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie: Er zijn verscheidene vaccins in een vroeg stadium van ontwikkeling (fase 1, fase 2). In een aantal gevallen is de ontwikkeling niet verder doorgezet. Klinische beschikbaarheid wordt de komende jaren nog niet voorzien. Hierbij spelen de verwachte commerciële vooruitzichten zeker een rol.

Passieve immunisatie: Niet van toepassing.

Algemene preventieve maatregelen

De ziekte wordt verspreid door antropofiele muggen die vooral in de onmiddellijke nabijheid van hun gastheer, de mens, verblijven en zich daar ook voortplanten. Het zijn zogenaamde containerbroeders, dat wil zeggen dat ze gebruik maken van relatief kleine waterreservoirs zoals die vaak in de nabijheid van menselijke bewoning kunnen worden aangetroffen. Het verwijderen of afdekken van dergelijke reservoirs (schotels, bloempotten, autowrakken, drinkwateropslag, etc.) is van groot belang voor de primaire preventie. Bestrijding van de mug en hun larven door middel van chemische of biologische bestrijdingsmiddelen en op experimentele basis door meer innovatieve methoden (introductie genetisch gemodificeerde muggen, speciale vallen) zal in de toekomst een belangrijke rol spelen in de bestrijding van deze en aanverwante ziekten.

Muggenwerende maatregelen in endemische en epidemische gebieden van zonsopkomst tot schemering, met name in de vroege ochtend en namiddag [10]: zie de pagina '[Muggenwerende maatregelen](#)'.

Preventieve maatregelen op het werk

Goede voorlichting aan expat/werknemer werkzaam in endemische gebieden/landen t.a.v. preventieve maatregelen. Zie hiervoor www.lcr.nl.

Collectieve adviezen t.a.v. vectorcontrole en surveillance voor Caribisch Nederland:

- preventie van broedplaatsen door reguliere inspectie;
- broedplaatsen eliminatie of behandeling van broedplaatsen met larviciden die niet geëlimineerd kunnen worden;
- (zo nodig) eliminatie van (geïnficeerde) volwassen muggen;
- publieke educatie en communicatie.

Desinfectie

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

Maatregelen

Meldingsplicht

Conform de Wet publieke gezondheid is chikungunya meldingsplichtig voor Caribisch Nederland in categorie C van de Wet publieke gezondheid. Deze meldingsplicht geldt niet voor continentaal Nederland.

Meldingscriteria chikungunya

Mogelijke chikungunya

- Acute koorts (> 38.5 °C) én symptomen van ernstige artralgie, myalgie of artritis die niet te verklaren zijn door andere aandoeningen, in combinatie met
- een aanvraag voor chikungunyadiagnostiek bij het laboratorium

Waarschijnlijke chikungunya

Voldoet aan de casusdefinitie voor mogelijke chikungunya, én woont in, of heeft bezocht, een epidemisch of endemisch gebied in de 2 weken voor de eerste ziektedag.

Inschakelen van andere instanties

Niet nodig.

Bronopsporing

Vaker nodig (bijvoorbeeld in een situatie waar nog geen sprake is van lokale transmissie, of bij een minimale lokale transmissie in de periode na een grote uitbraak) om dan minimaal na te gaan waar de infectie is opgelopen. Te overwegen valt om rond het huis van de patiënt vectorcontrolemaatregelen uit te voeren, zeker in tijden van geen of beperkte lokale transmissie [1].

Contactonderzoek

Niet nodig.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Naast de gebruikelijke voorzorgen zijn muggenwerende maatregelen in risicogebieden van belang. Deze zijn zeker van belang voor de patiënt in de viremische fase om verdere transmissie te voorkomen. Het additioneel gebruik van een muskietennet voor patiënten overdag is in de eerste ziekteweek aan te bevelen (zie paragraaf [Algemene preventieve maatregelen](#)).

Wering van werk school of dagverblijf

Wering is niet van toepassing.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen.

Behandeling

Personen met ernstige gewrichtspijnen kunnen baat hebben bij symptomatische pijnbestrijding (NSAID's of fysiotherapie). Indien de patiënt mogelijk dengue kan hebben geef dan geen aspirine of NSAID (zoals ibuprofen, naproxen, toradol) om een verhoogd risico op bloedingen te voorkomen, totdat de patiënt koortsvrij is gedurende tenminste 48 uur en geen symptomen heeft van ernstige dengue.

Behandeling met corticosteroiden dient vermeden te worden uit angst voor een rebound effect van gewrichtsklachten na staken van de steroiden.

Patiënten verdacht van chikungunya dienen behandeld te worden als dengue-patiënten, totdat dit is uitgesloten.

Historie

De eerste bekende beschrijvingen die overeenkomen met de symptomen van Chikungunya bij de mens dateren van 1770 [1]. Het chikungunyavirus (CHIKV) werd voor het eerst geïsoleerd door Robinson in 1955, na een uitbraak in Tanzania in 1952-1953 [2]. Chikungunya komt uit de taal van de Makonde in Zuid-Oost Tanzania en betekent 'dat wat buigt', verwijzend naar de typisch voorovergebogen houding van mensen met chikungunya door de gewrichtspijn die vaak met de ziekte gepaard gaat [3].

Literatuur

1. CDC, PAHO. Preparedness and Response for Chikungunya Virus: Introduction in the Americas. Washington, D.C.2011. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1955;49:28-32.
2. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. The New England journal of medicine 2015;372:1231-9.
3. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. Nature reviews Microbiology 2010;8:491-500.
4. Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. Antiviral research 2013;99:345-70.
5. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. The American journal of tropical medicine and hygiene 2014;90:882-91.
6. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. The American journal of tropical medicine and hygiene 2010;82:508-11.
7. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. The Lancet infectious diseases 2008;8:2-3.
8. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandze A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. Tropical medicine & international health: TM & IH 2010;15:600-7
9. Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: a review. Journal of ophthalmic inflammation and infection 2013;3:35.
10. van Aart CJ, Braks MA, Hautvast JL, de Mast Q, Tostmann A. [Dengue and chikungunya acquired during travel in the tropics]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2015;159:A8032.
11. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging

- virus. *Lancet* 2012;379:662-71.
12. Mac Donald-Ottevanger MS, Gravenberch-Ramnandanlall CI, Zijlmans CW. [Chikungunya in children]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2015;159:A8403.
 13. ECDC. Factsheet for health professionals. (http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/chikungunya_fever/basic_facts/Pages/factsheet_health_profes) Bezocht 12 augustus 2014.
 14. CDC. Chikungunya, information for health care providers. 2014.
 15. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiology and infection* 2009;137:534-41.
 16. Burt F, Chen W, Mahalingam S. Chikungunya virus and arthritic disease. *The Lancet infectious diseases* 2014;14:789-90.
 17. Chen W, Foo SS, Rulli NE, et al. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;111:6040-5.
 18. Gerardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS medicine* 2008;5:e60.
 19. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;7:e2004.
 20. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2014;19.
 21. ECDC. Chikungunya outbreak in Caribbean region. 2014.
 22. Reusken CB, Bakker J, Reimerink JH, Zelena H, Koopmans MG. Underdiagnosis of chikungunya virus infections in symptomatic dutch travelers returning from the Indian ocean area. *Journal of travel medicine* 2013;20:44-6.
 23. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 May;90(5):882-91. doi: 10.4269/ajtmh.13-0403. Epub 2014 Mar 17. Review. PubMed PMID: 24639305; PubMed Central PMCID: PMC4015582.